



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+024401+ | +015115+ A +000X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 034/20

**LES CANCERS DIFFERENCIES DE LA THYROÏDE :  
ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES,  
PARACLINIQUES, HISTOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES  
(A propos de 52 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/01/2020

PAR

Mr. EL-HACHMI YASSER

Né le 04 Février 1994 à Taounate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Thyroïde – Nodule Thyroïdien – Cancer différencié – Thyroïdectomie

JURY

M. EL ALAMI EL AMINE MOHAMED NOUR-DINE..... PRESIDENT  
Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie

M. BEN MANSOUR NAJIB..... RAPPORTEUR  
Professeur agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie

Mme. ISMAILI ALAOUI NADIA.....  
Professeur de Médecine nucléaire

M. RIDAL MOHAMMED..... } JUGES  
Professeur agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie

Mme. EL OUAHABI HANAN..... }  
Professeur agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
<b>RAPPELS.....</b>	<b>16</b>
I. Rappel anatomique .....	17
1. Anatomie descriptive .....	17
2. La loge thyroïdienne .....	19
3. Rapports à l'intérieur de la loge .....	19
4. Rapports Postérieurs des lobes latéraux .....	19
5. Vascularisation, innervation et drainage lymphatique. ....	21
II. Rappel physiologique. ....	29
1. Synthèse des hormones thyroïdiennes.....	29
2. Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes. ....	31
3. Effets des hormones thyroïdiennes.....	33
III. Rappel histologique.....	34
1. La cellule folliculaire. ....	35
2. Les cellules C.....	36
<b>MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>38</b>
A. Type et durée de l'étude.....	39
B. Echantillon .....	39
1. Critères d'inclusion.....	39
2. Critères d'exclusion.....	39
C. Recueil des données.....	39
D. Objectif de l'étude.....	40
<b>RESULTATS .....</b>	<b>41</b>
A. Analyse épidémiologique.....	42
1. Répartition selon le sexe.....	42
2. Répartition selon l'âge .....	43

3. Origine géographique .....	44
B. Etude clinique .....	45
1. Antécédents. ....	45
1.1. Les facteurs de risque.. ....	45
a. Les pathologies thyroïdiennes. ....	45
b. L'irradiation .....	45
c. Les antécédents familiaux .....	45
d. Autres .....	46
2. Circonstances de découverte .....	46
3. Examen clinique .....	48
C. Etude paraclinique.....	48
1. Echographie cervicale .....	48
a. Le nombre. ....	49
b. Le siège .....	49
c. La taille.....	49
d. L'échogénicité des nodules. ....	49
e. L'échostructure des nodules.....	50
f. La vascularisation des nodules.. ....	51
g. Présence de calcifications .....	51
h. Présence d'adénopathies.....	51
i. Score EU-TIRADS.....	52
2. Tomodensitométrie cervico-thoracique.....	53
3. La scintigraphie au Technétium 99m.....	55
4. Le dosage hormonal. ....	55
5. La cytoponction thyroïdienne .....	55
D. Anatomie pathologique .....	56

1. Le type histologique. ....	56
2. Anomalies histologiques associées .....	57
3. La taille tumorale.....	57
4. Effraction capsulaire .....	57
5. Extension tumorale.....	58
6. Présence d’emboles vasculaires .....	58
7. classification pTNM. ....	59
E. Traitement. ....	60
i. Buts.. ....	60
ii. Moyens .....	60
1. Traitement chirurgical. ....	60
a. Bilan préopératoire .....	60
b. Phéochromocytome .....	60
c. Chirurgie thyroïdienne .....	61
d. Chirurgie ganglionnaire .....	62
2. L’irathérapie... ..	63
3. L’hormonothérapie.. ..	64
F. Complications post-opératoires.....	64
1. Les complications à court terme.....	64
2. Les complications à long terme.....	65
G. Surveillance.....	65
H. Evolution.....	66
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>67</b>
I. Epidémiologie des cancers thyroïdiens différenciés .....	68
A. épidémiologie descriptive.....	68
1. incidence des cancers thyroïdiens différenciés .....	68

2. Age de survenue. ....	69
3. Sexe.....	69
4. Mortalité ... ..	69
B. Facteurs de risque des cancers thyroïdiens différenciés.....	70
1. Radiations ionisantes.....	70
2. Goitre endémique et apport iodé .....	72
3. Facteur familial et hérédité. ....	72
4. Facteurs ethniques et études des migrants .....	72
5. Facteurs hormonaux et obésité .....	73
6. Polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne .....	73
II. Etude clinique .....	74
A. Les circonstances de découverte .....	74
1. Le nodule thyroïdien.....	74
2. Les adénopathies cervicales.....	74
3. Les métastases à distance .....	74
B. Evaluation clinique.....	75
III. Etude paraclinique.....	76
A. Dosages hormonaux.....	76
1. Dosage de la TSH–T3–T4 .....	76
2. Dosage de la calcitonine. ....	76
B. L'échographie cervicale .....	77
1. Signes échographiques faisant suspecter la malignité d'un nodule thyroïdien .....	77
2. Caractérisation ganglionnaire... ..	78
3. Classification EU–TIRADS.....	78
4. Les recommandations du TIRADS.....	81

C. Elastographie .....	83
D. Etude anatomopathologique. ....	84
1. Cytoponction de nodules thyroïdiens suspects.....	84
2. L'examen extemporané. ....	86
3. Examen anatomopathologique de la pièce opératoire.....	87
3.1. Carcinomes papillaires .....	87
3.2. Carcinomes vésiculaires .....	88
3.3. Carcinomes médullaires .....	88
IV. Facteurs pronostiques et stratification en groupe à risque. ....	91
1. Éléments de mauvais pronostic.....	91
2. Classifications pronostiques. ....	91
2.1. Classification TNM (OMS 2002).....	91
2.2. Classification pronostique American joint committee on cancer (AJCC).....	93
3. Stratification du risque de récurrence.....	94
V. Prise en charge thérapeutique .....	95
A. But .....	95
B. Moyens thérapeutiques. ....	95
C. Indications et modalités.. ....	95
1. Chirurgie.....	95
1.1. Objectifs.. ....	95
1.2. Etendue de la chirurgie.....	96
1.3. Curages ganglionnaires. ....	97
1.4. Complications de la chirurgie. ....	99
2. Totalisation isotopique.....	101
2.1. Objectifs.....	101

2.2. Modalités.....	101
2.3. Indications...	103
2.4. Effets secondaires....	104
3. Hormonothérapie thyroïdienne.....	104
4. Radiothérapie externe .....	108
5. Chimiothérapie .....	108
6. Thérapie ciblée.....	108
VI. Suivi.....	109
A. L'objectif du suivi.....	109
B. Moyens du suivi .....	109
1. Examen clinique .....	109
2. Surveillance biologique.....	109
3. L'échographie cervicale .....	110
4. La cytoponction et dosage de TG in situ: En cas de GG suspect à l'échographie .....	110
5. Scintigraphie diagnostique à l'iode 131 .....	110
6. Tomographie par émission de positons (TEP) .....	110
C. Déroulement du suivi .....	111
1. Suivi à court terme .....	111
1.1. Patients traités par chirurgie seule.....	111
1.2. Patients traités par thyroïdectomie totale et iode radioactif .....	111
2. Suivi à long-terme .....	113
VII. Complications évolutives .....	114
1. Récidives locorégionales.....	114
2. Métastases à distance.....	115
VIII. Prise en charge des récurrences .....	117

---

IX. Prise en charge des formes avancées de cancers thyroïdiens :

Les cancers réfractaires ..... 119

X. Prévention..... 121

**CONCLUSION. .... 122**

**RESUME ..... 124**

**BIBLIOGRAPHIE. .... 131**

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>AP</b>	: Antéro-postérieur
<b>ATA</b>	: American Thyroid Association
<b>BMI</b>	: Body Mass Index
<b>CMT</b>	: Cancer Médullaire de la Thyroïde
<b>EU-TIRADS</b>	: Thyroid Imaging Reporting And Data System
<b>GMHN</b>	: Goitre Multi-Hétéro-Nodulaire
<b>HR</b>	: Haut Risque
<b>NEM</b>	: Néoplasie endocrinienne multiple
<b>RCP</b>	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>rh-TSH</b>	: Recombinant human- Thyroid-stimulating hormone
<b>SFE</b>	: Société Française d'Endocrinologie
<b>TG</b>	: Thyroglobuline
<b>TRH</b>	: Thyrotropin-releasing hormone
<b>Trt</b>	: Traitement
<b>TSH</b>	: Thyroid-stimulating hormone
<b>TSH-us</b>	: Hormone Thyro-stimulante ultrasensible

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Vue antérieure du cou montrant la situation de la thyroïde.....	18
Figure 2: Schéma d'une coupe transversale passant par C7 montrant les rapports de la thyroïde [7].....	20
Figure 3: Vascularisation de la thyroïde [8].....	22
Figure 4: Schéma anatomique des veines thyroïdiennes [9] .....	23
Figure 5: Les différents compartiments ganglionnaires du cou [10].....	25
Figure 6: Vue latérale montrant les nerfs laryngés [7].....	26
Figure 7: Schéma illustrant le trajet des nerfs récurrents [7].....	28
Figure 8: Schéma expliquant la synthèse des hormones thyroïdiennes [13].....	30
Figure 9: Régulation hypothalamo–hypophysaire de la sécrétion thyroïdienne [15] .....	32
Figure 10: Schéma résumant les effets des hormones thyroïdiennes [15].....	33
Figure 11: Schéma d'une coupe histologique de la glande thyroïde [16] .....	34
Figure 12: Schéma d'une coupe histologique de la glande thyroïde [16] .....	36
Figure 13: Répartition selon le sexe (N=52) .....	42
Figure 14: Répartition des patients selon la tranche d'âge .....	43
Figure 15: Les circonstances de découverte des cancers thyroïdiens.....	47
Figure 16: Patient avec une masse thyroïdienne droite [Service ORL–CHU HASSAN–II FES]....	47
Figure 17: Échostructure des nodules .....	50
Figure 18: La vascularisation des nodules .....	51
Figure 19: Image échographique d'un nodule thyroïdien [Service ORL–CHU HASSAN II– FES] .....	52
Figure 20: Tableau montrant les résultats de TDM.....	54
Figure 21: Scanner cervico médiastinal montrant un goitre plongeant avec refoulement de la trachée [Service ORL–CHU HASSAN II–FES].....	55
Figure 22: Types histologiques des carcinomes thyroïdiens dans notre étude .....	56
Figure 23: Classification pT dans notre étude.....	59

Figure 24: Répartition des malades selon le geste chirurgical réalisé.....	61
Figure 25: Traitement adjuvant par irathérapie dans notre série.....	63
Figure 26: Evolution post-opératoire dans notre étude.....	65
Figure 27: Echographie d'un nodule thyroïdien [Service ORL-CHU HASSAN II-FES].....	77
Figure 28: Nodule thyroïdien classé EU-TIRADS 2 [Service ORL-CHU HASSAN II-FES].....	79
Figure 29: Nodule thyroïdien classé EU-TIRADS 3 [Service ORL-CHU HASSAN II-FES].....	79
Figure 30: Nodule thyroïdien classé EU-TIRADS 4 [Service ORL-CHU HASSAN II-FES].....	80
Figure 31: Nodule thyroïdien classé EU-TIRADS 5[Service ORL-CHU HASSAN II-FES] .....	80
Figure 32: Echelle d'élastographie (Rago et al) [92].....	83
Figure 33: Elastographie d'un nodule thyroïdien droit [Service ORL-CHU HASSAN II-FES] .....	83
Figure 34: Aspects microscopiques des cancers thyroïdiens papillaires (A), vésiculaires (B) et médullaires (C) [54, 55].....	90
Figure 35: Protocole de suivi à court terme après un traitement initial associant une thyroïdectomie totale et iode radioactif [57].....	112
Figure 36: Métastases pulmonaires: Fixation bilatérale et intense de l'iode 131 au niveau des deux champs pulmonaires [1].....	116
Figure 37: Métastases osseuses d'un cancer thyroïdien [86].....	116

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Moyenne et extrêmes d'âges en fonction du sexe .....	43
Tableau 2: L'origine géographique des patients .....	44
Tableau 3: Fréquence des facteurs de risque de cancers thyroïdiens chez nos patients .....	45
Tableau 4: Les antécédents médico-chirurgicaux retrouvés chez nos patients .....	46
Tableau 5: Le nombre de nodules à l'échographie.....	48
Tableau 6: La taille des nodules à l'échographie.....	49
Tableau 7: Echogénicité des nodules à l'échographie .....	49
Tableau 8: Le score TIRADS dans notre série.....	52
Tableau 9: Résultats de tomodensitométrie .....	54
Tableau 10: Taille tumorale dans notre série .....	57
Tableau 11: Les différents types de curage ganglionnaire .....	62
Tableau 12: Facteurs de risque familiaux du cancer de la thyroïde d'après SCHLUMBERGER .....	72
Tableau 13: Risque de malignité par catégorie Besthesda .....	86
Tableau 14: Classification de American joint committee on cancer (AJCC) des cancers thyroïdiens différenciés.....	93
Tableau 15: Objectifs de la TSHus pour une hormonothérapie thyroïdienne à long terme selon ATA 2015 .....	107

# INTRODUCTION

Les cancers différenciés de la thyroïde sont des tumeurs malignes qui se développent à partir des cellules épithéliales de la glande thyroïdienne. Ils sont représentés par :

- Les carcinomes papillaires qui sont les plus fréquents (80% de l'ensemble des carcinomes thyroïdiens), et de bon pronostic si la prise en charge est bien conduite précocement.
- Les carcinomes vésiculaires ou folliculaires qui sont beaucoup moins fréquents (5% des cancers thyroïdiens) [1].
- Les carcinomes médullaires de la thyroïde qui sont des tumeurs malignes rares et qui représentent 5 à 10% des cancers thyroïdiens [2].

Ils se manifestent généralement sous la forme d'un nodule cervical antérieur. Ils sont découverts le plus souvent de façon fortuite, lors de l'examen anatomopathologique dans les suites d'une intervention chirurgicale pour une pathologie thyroïdienne d'apparence bénigne. Ils sont rarement révélés par une métastase. Leur diagnostic, parfois difficile, repose sur l'examen anatomopathologique de la pièce de thyroïdectomie [3].

Ils peuvent survenir à tout âge avec deux pics de fréquence, l'un entre 45 et 50 ans et l'autre entre 65 et 70 ans. Ils surviennent plus fréquemment chez la femme, mais la mortalité est plus élevée chez l'homme, probablement du fait d'un âge plus élevé lors de la survenue de la maladie [3,4].

Les carcinomes thyroïdiens sont classiquement de bon pronostic, et présentent des aspects cliniques et évolutifs variés selon leur origine histologique [3].

L'incidence, variable selon les zones géographiques, a été en augmentation marquée depuis 20 ans et paraît actuellement stabilisée. L'apparente augmentation de l'incidence ces dernières années doit être interprétée en fonction des progrès du dépistage et de l'amélioration des techniques d'anatomopathologie identifiant mieux les microcarcinomes occultes sur les pièces de thyroïdectomie totale pour goitre [5].

Leur prise en charge implique une pluridisciplinarité, mais le médecin généraliste est particulièrement impliqué dans le diagnostic et participe à la surveillance.

A travers ce travail réalisé à propos de 52 cas de cancers différenciés de la thyroïde colligés au service d'ORL du centre hospitalier universitaire HASSAN II, nous exposons les différents aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et histopathologiques de ces cancers, ainsi que les modalités de traitement et de surveillance.

# RAPPELS

## **I-RAPPEL ANATOMIQUE : [6]**

La glande thyroïde est une glande impaire médiane appliquée sur la partie antérieure de l'axe laryngotrachéal. Son poids varie de 10 à 60 g, ses dimensions sont en moyenne de 6 cm de largeur, 3 cm de hauteur et 2 à 4 cm d'épaisseur [6].

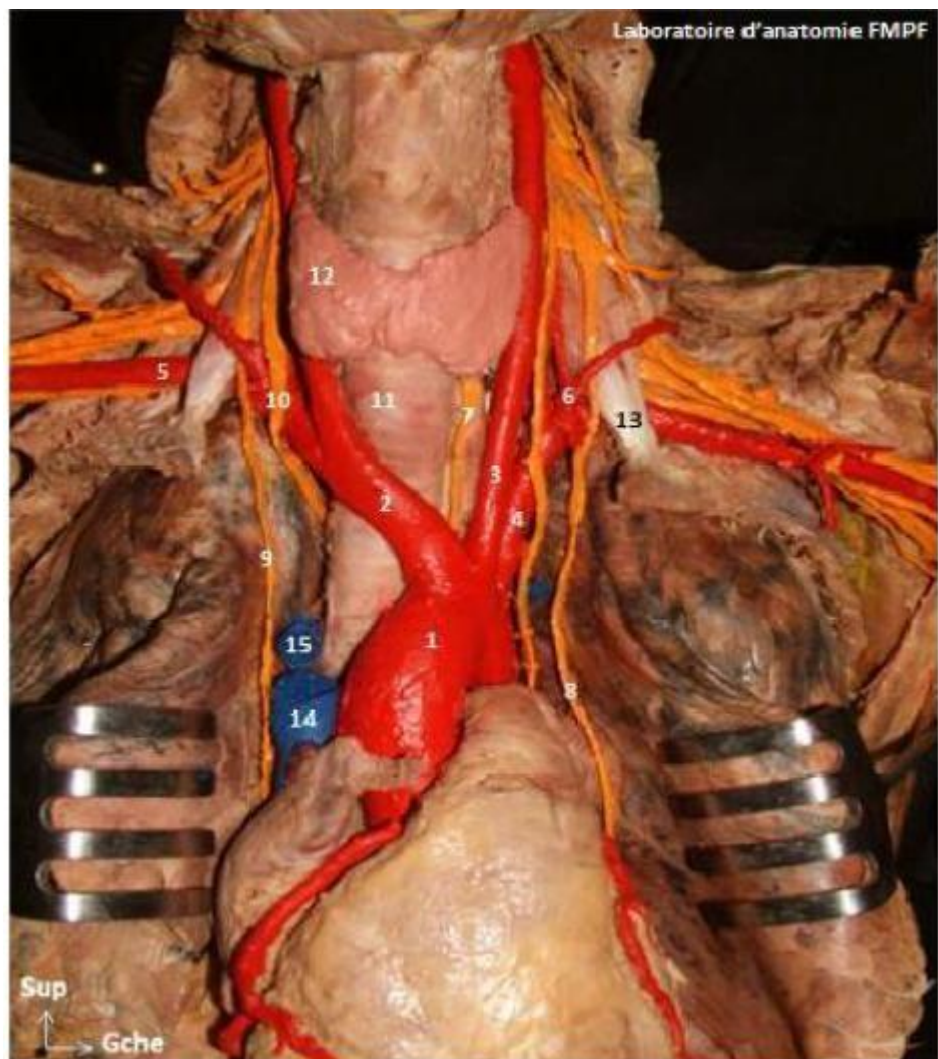
### **1- ANATOMIE DESCRIPTIVE : [6]**

#### ➤ Situation :

Le corps thyroïde est situé dans la région sous hyoïdienne médiane, se moulant sur la face antérieure des premiers anneaux trachéaux, sur les faces latérales de la trachée et du larynx, en arrière des muscles sous hyoïdiens qui le recouvrent (Figure 1).

#### ➤ Forme :

C'est un organe glandulaire lisse et uni, de couleur rose tirant sur le rouge clair, de forme classique en croissant à concavité supérieure. Il est formé de deux lobes latéraux réunis par l'isthme.



- |   |  |
|---|--|
| 1 : aorte,                              | 9 : nerf phrénique droit,              |
| 2 : tronc artériel brachio-céphalique,  | 10 : nerf vague droit,                 |
| 3 : artère carotide primitive gauche,   | 11 : trachée,                          |
| 4 : artère sous clavière gauche,        | 12 : glande thyroïde,                  |
| 5 : artère sous clavière droite,        | 13 : muscle scalène antérieur,         |
| 6 : tronc thyro- bicervico- scapulaire, | 14 : veine cave supérieure,            |
| 7 : nerf récurrent gauche,              | 15 : crosse de la veine grande azygos. |
| 8 : nerf phrénique gauche,              |  |

**Figure 1: Vue antérieure du cou montrant la situation de la thyroïde**

**[Iconographie du laboratoire d'anatomie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès]**

## 2- LA LOGE THYROÏDIENNE : [6]

C'est l'ensemble de la gaine thyroïdienne, la capsule thyroïdienne et des ligaments.

- La gaine thyroïdienne : est une aponévrose propre indépendante de la gaine vasculaire. Dans cette gaine, le corps thyroïde adhère à l'œsophage et surtout à la trachée dont il suit les mouvements lors de la déglutition.
- La capsule thyroïdienne : c'est une fibreuse qui adhère intimement au tissu du corps thyroïdien.
- Les ligaments : ils contribuent à solidariser le corps thyroïde avec la trachée et le larynx et sont au nombre de trois, un médian et deux latéraux.

## 3-RAPPORTS A L'INTERIEUR DE LA LOGE : [6]

Les rapports axiaux ou de la face interne des lobes latéraux sont : De bas en haut :

- Face latérale des 5 ou 6 anneaux trachéaux.
- Face latérale du cartilage cricoïde.
- Face latérale du cartilage thyroïde en arrière de la ligne oblique d'insertion du muscle constricteur inférieur du pharynx.

Plus en arrière : c'est le début du tube digestif, le pharynx et l'œsophage, surtout à gauche où sa face antérieure déborde la trachée.

## 4-RAPPORTS POSTERIEURS DES LOBES LATERAUX : [6]

- Les parathyroïdes :

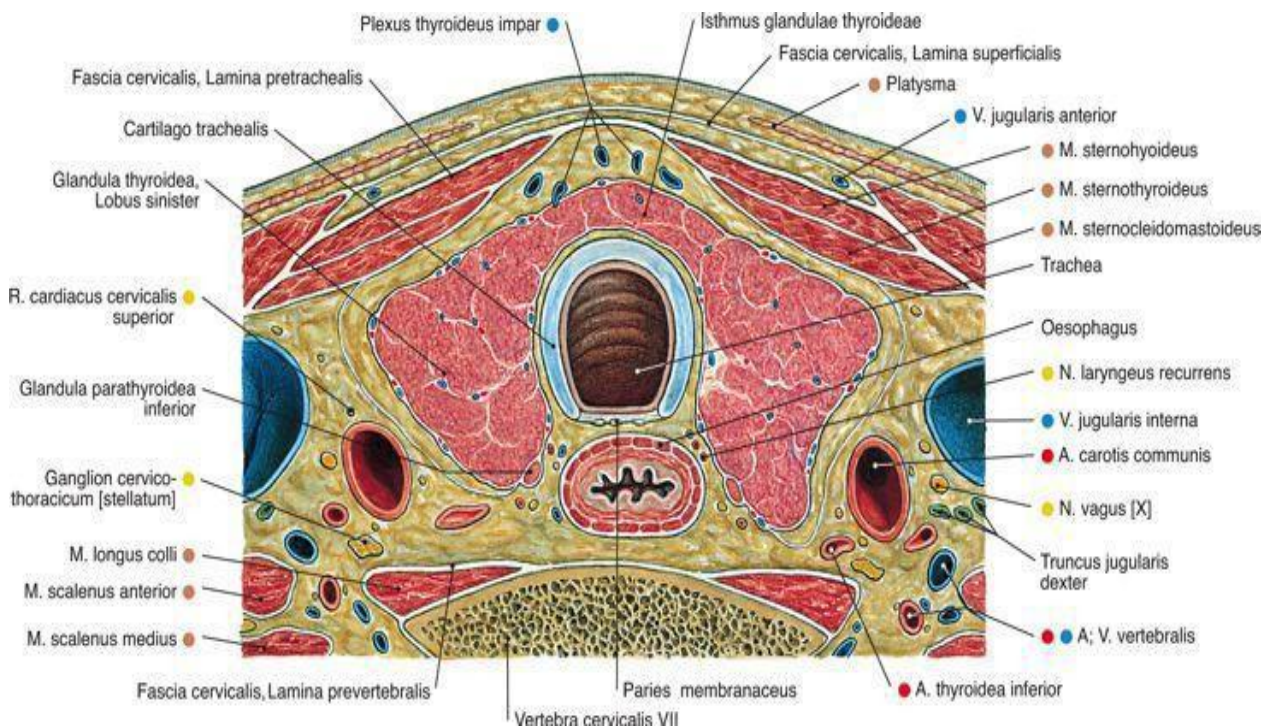
Au nombre de 4 dont 2 supérieures qui se trouvent le long du bord postéro-interne du lobe latérale au-dessus de l'artère thyroïdienne inférieure, et 2 inférieures qui sont situées sur le même bord postéro-interne en dehors des récurrents et au-dessus de l'artère thyroïdienne inférieure ou de ses branches terminales.

➤ L'artère thyroïdienne inférieure :

Branche du tronc artériel thyro–bicervico–scapulaire, ou peut naître directement de l'artère sous Clavière. Elle se divise en trois branches terminales (inférieure, postérieure et interne).

➤ Le nerf récurrent :

Il est en contact avec la partie interne de la face postérieure du lobe latérale du corps thyroïde à droite et avec le pole inférieur du lobe latérale du corps thyroïde à gauche (Figure 2).



**Figure 2: Schéma d'une coupe transversale passant par C7 montrant les rapports de la thyroïde [7]**

## **5-VASCULARISATION ET INNERVATION [6]:**

### ❖ Les artères de la glande thyroïde :

#### ❖ L'artère thyroïdienne supérieure :

Première branche de l'artère carotidienne externe, elle naît à la hauteur de la grande corne de l'os hyoïde et se termine dans le lobe thyroïdien en se bifurquant en trois branches. Elle donne parfois naissance à l'artère laryngée supérieure.

#### ❖ L'artère thyroïdienne moyenne :

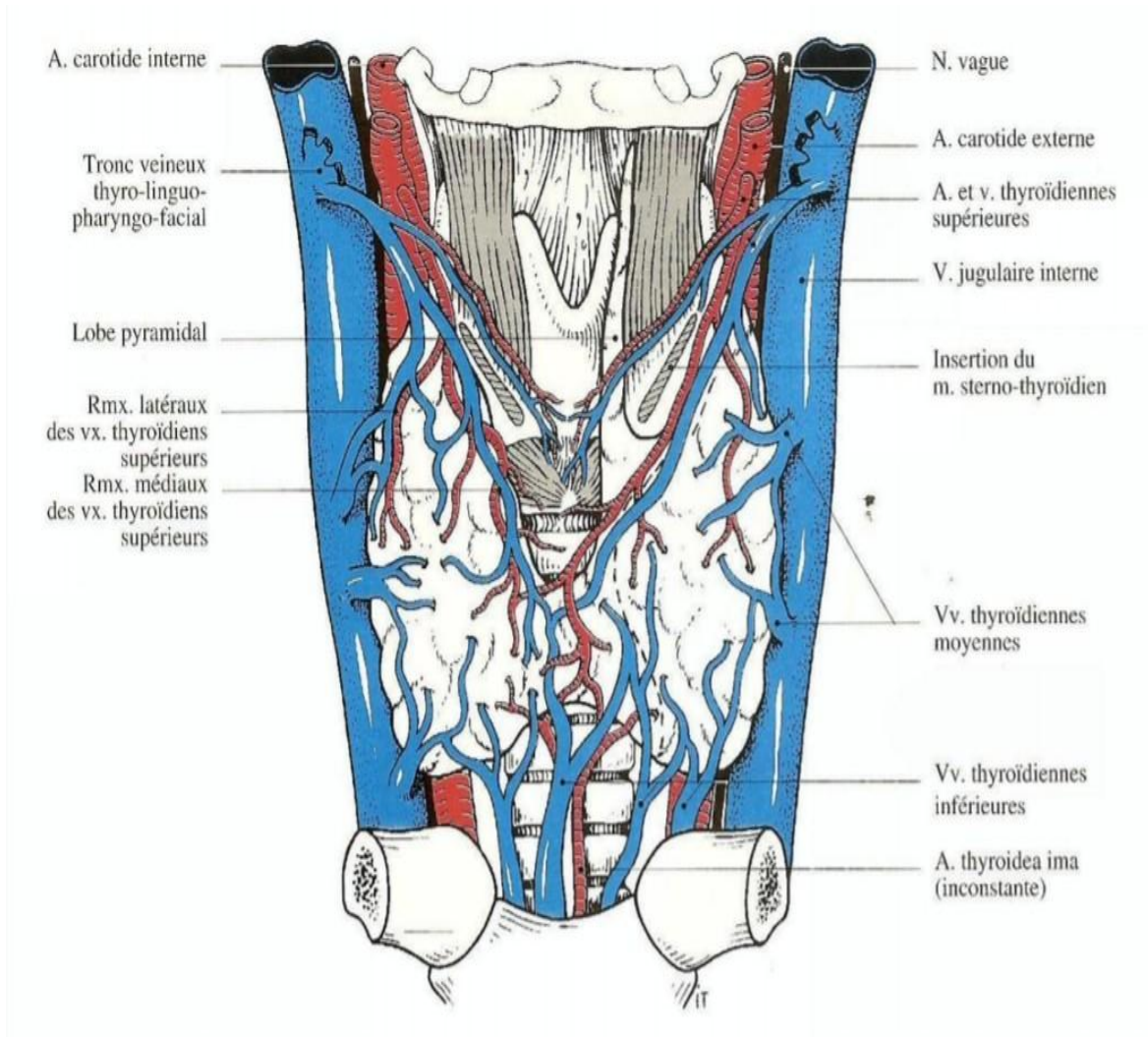
C'est une artère impaire et inconstante, elle provient du tronc brachio-céphalique ou de la crosse de l'aorte et monte vers le bord inférieur de l'isthme thyroïdien.

#### ❖ L'artère thyroïdienne inférieure :

Branche du tronc artériel thyro-bicervico-scapulaire, ou peut naître directement de l'artère sous Clavière.

Elle se divise en trois branches terminales (inférieure, postérieure et interne)

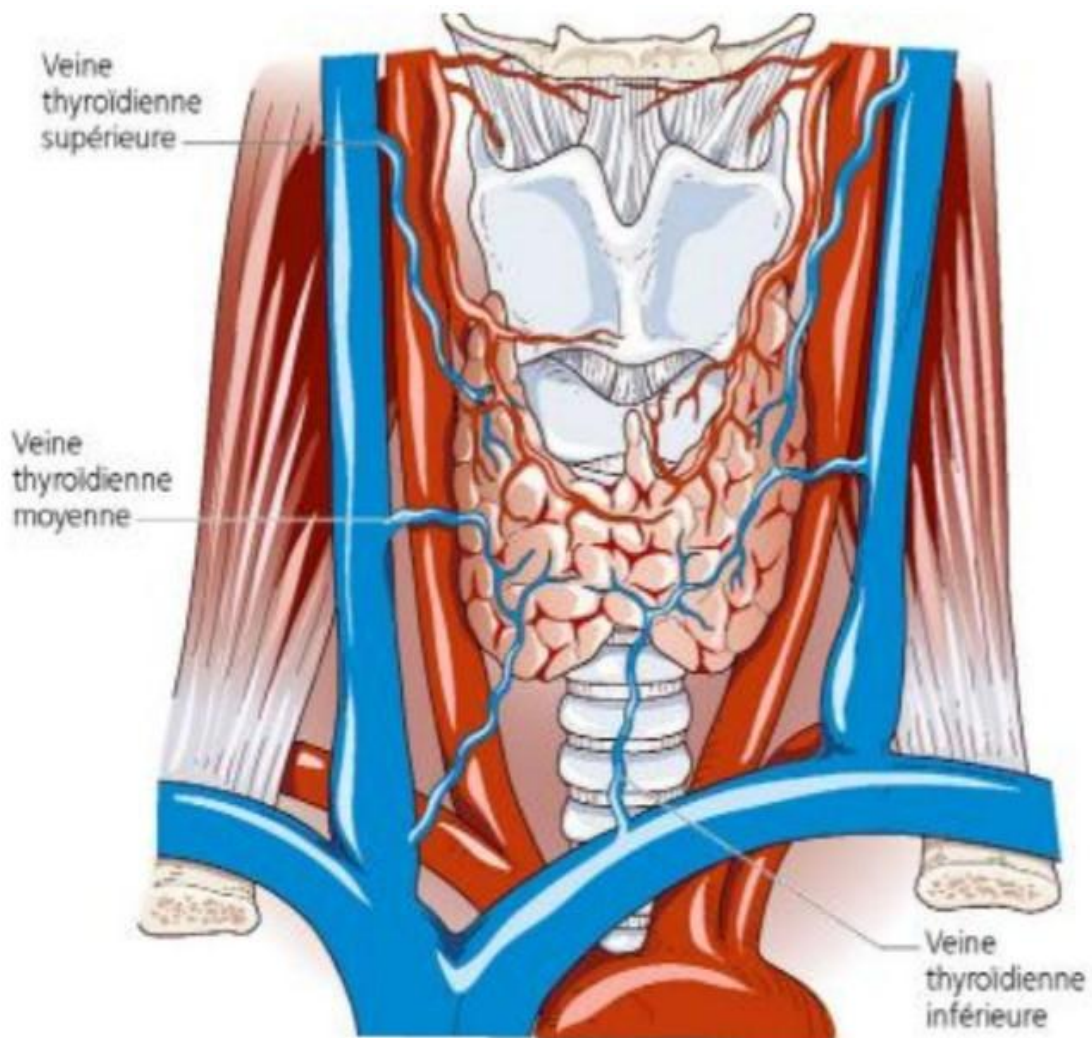
[6] (Figure 3).



**Figure 3: Vascularisation de la thyroïde [8]**

❖ Les veines du corps thyroïde :

Elles répondent au schéma de la distribution artérielle puis rejoignent un plexus qui court à la surface du corps thyroïde et s'organise en trois courants : inférieur, supérieur et moyen. Les deux lobes sont reliés par une volumineuse anastomose sus-isthmique en réalité inconstante [6] (Figure 4).



**Figure 4: Schéma anatomique des veines thyroïdiennes [9]**

❖ Les lymphatiques du corps thyroïde :

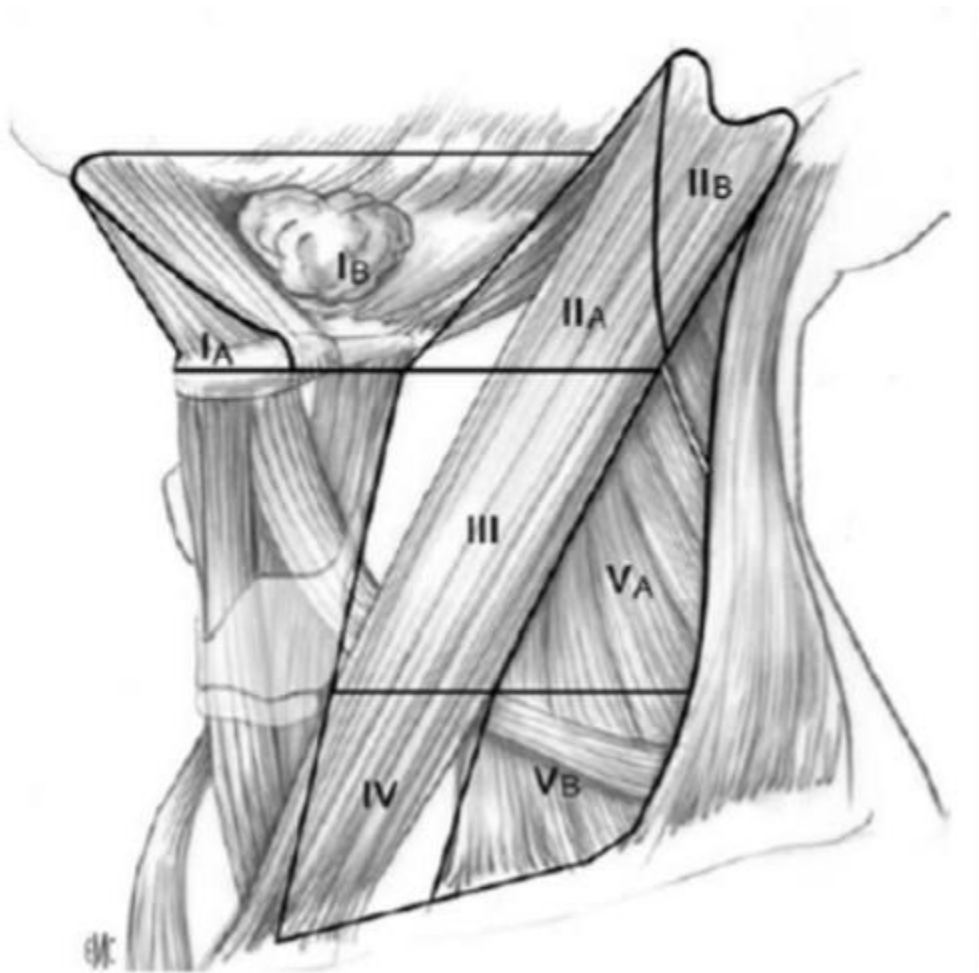
L'origine de ces lymphatiques se fait au contact des vésicules thyroïdiennes autour desquelles existe un réseau fin serré de capillaires.

De ce réseau profond, la lymphe se déverse dans un réseau superficiel sous capsulaire qui s'étend à la surface du corps thyroïde et donne naissance aux troncs collecteurs.

Deux territoires ganglionnaires sont dépendants de ces collecteurs :

- Les ganglions antérieurs et latéraux de la chaîne jugulaire interne.
- Les chaînes récurrentielles : premier relais des ganglions médiastinaux supérieurs et antérieurs.

Par ailleurs, on note de nombreuses anastomoses qui relient les chaînes cervicales transverses, spinales et jugulaires formant le triangle lymphatique du cou de Rouvière, ainsi les cancers du corps thyroïde peuvent présenter des métastases ganglionnaires spinales [6] (Figure 5).

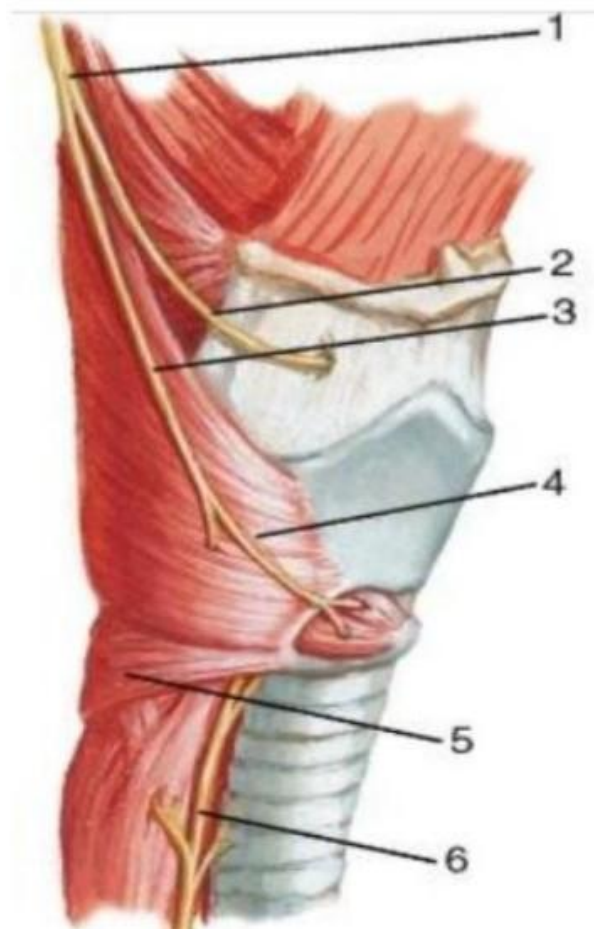


IA : Sub-mentale ; IB : Sub-mandibulaires ; IIA,IIB : Jugulaires supérieures ;  
III : Jugulaires moyennes ; IV : Jugulaires inférieures ; V : Postérieures

**Figure 5: Les différents compartiments ganglionnaires du cou [10]**

❖ Les nerfs du corps thyroïde : [7]

L'innervation de la thyroïde est réalisée par des filets nerveux d'origine orthosympathique provenant des ganglions cervicaux supérieurs et moyens, ainsi que par des nerfs cardiaques et des filets nerveux d'origine parasymphatique provenant des nerfs laryngés supérieurs et laryngés inférieurs (Figure 6).



**Figure 6: Vue latérale montrant les nerfs laryngés [7]**

1: Nerf laryngé supérieur;

2: Nerf laryngé interne;

4: Nerf laryngé externe;

5: Muscle constricteur inférieur du pharynx;

6: Nerf récurrent

- Le nerf laryngé supérieur :

Il donne une première branche interne qui pénètre dans le larynx à travers la membrane hyo-thyroïdienne. Elle véhicule la sensibilité de la muqueuse laryngée. La branche externe du nerf laryngé supérieur, motrice du muscle crico-thyroïdien, est en relation étroite avec le pédicule laryngé supérieur, cette branche doit être soigneusement identifiée et préservée lors de la ligature de l'artère et de la veine laryngée supérieure [7,11].

- Le nerf laryngé inférieur ou nerf récurrent (branche du vague) :

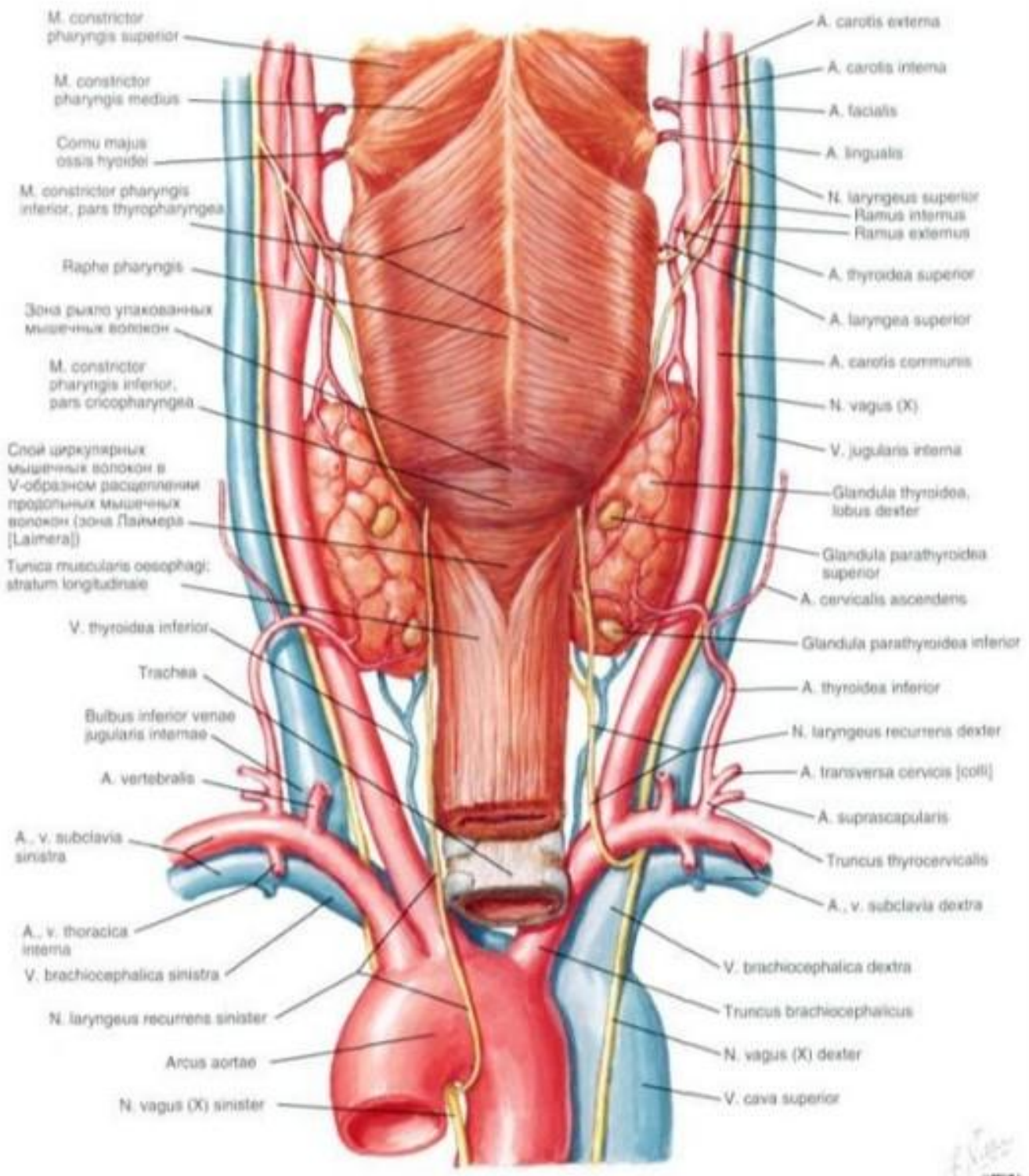
- Le récurrent gauche:

Il naît dans le thorax sous la crosse de l'aorte, puis remonte verticalement dans l'angle trachéo-œsophagien, plaqué sur la face antérieure du bord gauche de l'œsophage. Il est accompagné par les ganglions de la chaîne récurrentielle. Il passe en arrière et à distance de l'artère thyroïdienne inférieure et du lobe gauche de la thyroïde, pour remonter jusqu'au bord inférieur du muscle constricteur inférieur du pharynx, sous lequel il s'engage pour pénétrer dans le larynx [7,11].

- Le récurrent droit:

Il naît du nerf vague dans la région carotidienne, et remonte sous la sous-clavière au contact du dôme pleural. Il se dirige en haut et en dedans, en passant en arrière de la carotide, puis obliquement vers le haut pour rejoindre l'angle trachéo-œsophagien par un trajet un peu plus oblique qu'à gauche. Il remonte jusqu'au muscle constricteur du pharynx, sous lequel il se glisse pour pénétrer dans le larynx [7,11].

Le récurrent innerve tous les muscles du larynx, sauf le crico-thyroïdien. Il est sensitif pour la muqueuse postérieure du larynx, et présente des anastomoses avec le rameau interne du nerf laryngé supérieur (Anse de Galien) [11] (Figure 7).



**Figure 7: Schéma illustrant le trajet des nerfs récurrents [7]**

## II- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

### 1. Synthèse des hormones thyroïdiennes : [12]

#### ❖ Synthèse de thyroglobuline :

La thyroglobuline est élaborée par les cellules thyroïdiennes, sa fraction protéique étant synthétisée dans le réticulum endoplasmique rugueux puis transportée dans l'appareil de Golgi, où la plupart de ses résidus sucrés sont ajoutés par glycosylation.

La thyroglobuline quitte la face trans de l'appareil de Golgi dans de petites vacuoles qui sont transportées jusqu'au pôle luminal de la cellule. Elle est ensuite libérée dans la lumière par exocytose.

Peu après cette libération, l'iode, issu du cytoplasme des cellules épithéliales par oxydation de l'iodure, est incorporé à ses composants tyrosines (la cellule épithéliale thyroïdienne non seulement transporte l'iode contre un gradient de concentration à partir du sang capillaire dans la lumière de la vésicule, mais convertit également l'iodure en iode).

#### ❖ Phase de stockage (ou de repos) :

La thyroglobuline agit comme un réservoir à partir duquel les hormones thyroïdiennes peuvent être produites et sécrétées dans la circulation capillaire en fonction des besoins.

#### ❖ Dégradation de la thyroglobuline :

Afin de libérer les hormones thyroïdiennes à partir de la colloïde, les cellules épithéliales émettent des pseudopodes à partir de leur surface luminale ; elles entourent de petites gouttelettes de colloïde qui sont ensuite incorporées dans leur cytoplasme.

Les lysosomes fusionnent avec les petites vacuoles et leurs enzymes fractionnent la thyroglobuline, par hydrolyse et protéolyse, en plus petites unités dont les plus importantes sont la T4 et la T3. Toutes deux sont des acides aminés iodés (Figure 8).

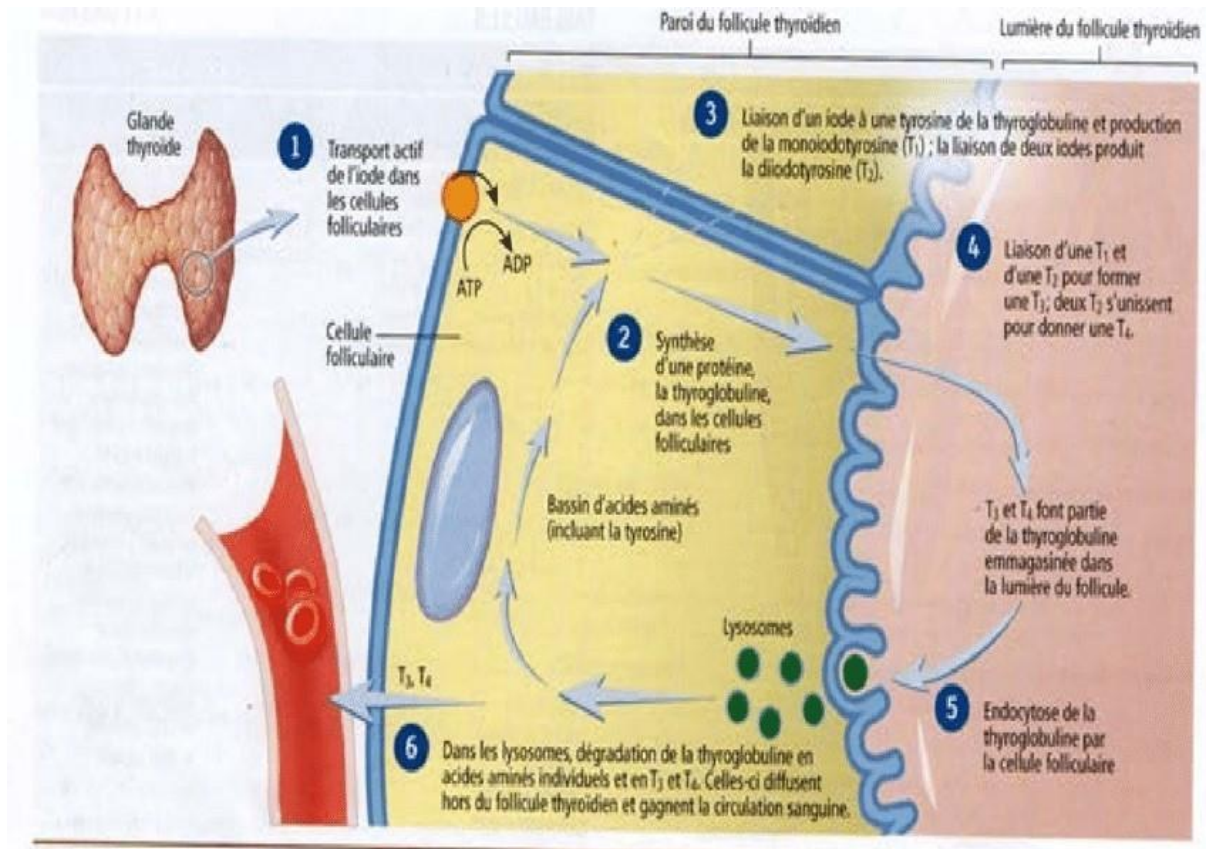


Figure 8: Schéma expliquant la synthèse des hormones thyroïdiennes [13]

## 2. Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes :

### ❖ Régulation par l'axe hypothalamus-hypophysaire :

La régulation de la fonction thyroïdienne est sous la dépendance de l'hypothalamus et de l'hypophyse. L'hypothalamus secrète la TRH qui active la sécrétion de la TSH par l'hypophyse, qui elle-même stimule la synthèse et la libération de T3 et T4 par la thyroïde. Par un effet de rétrocontrôle négatif, T3 et T4 inhibent à la production de TSH.

La TSH régit tous les processus qui conduisent de l'iode aux hormones thyroïdiennes:

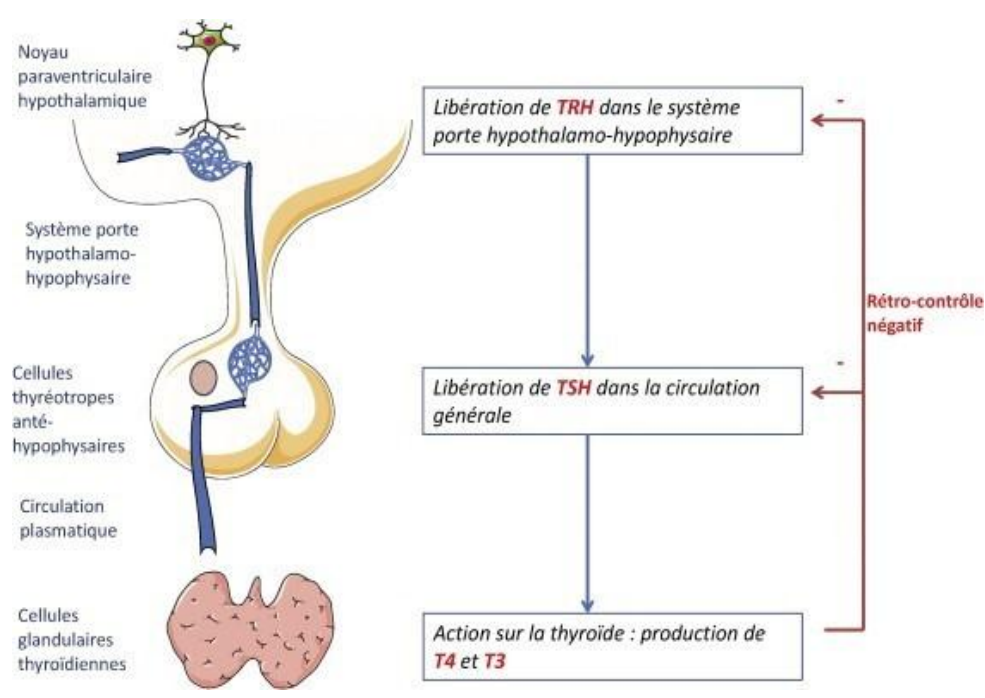
- Captation de l'iode par le thyrocyte.
- Iodation de la thyroglobuline.
- Endocytose et hydrolyse de la thyroglobuline.
- Libération des hormones thyroïdiennes.

La TSH favorise également la synthèse de la thyroglobuline et stimule la pompe à iode et la thyropéroxydase.

La TSH agit également comme un facteur de croissance pour la thyroïde [13][14] (Figure 9).

### ❖ Autorégulation thyroïdienne:

- L'iode intervient à forte dose comme inhibiteur de la synthèse des hormones thyroïdiennes.
- Une plus grande sensibilité des thyrocytes à l'action de la TSH en cas de carence en iode.
- Enfin, La captation d'iode est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement [9].



**Figure 9: Régulation hypothalamo-hypophysaire de la sécrétion thyroïdienne [15]**

### 3. Effets des hormones thyroïdiennes :

La T4 est transformée en T3 dans la circulation générale. La T3 est beaucoup plus puissante que la T4 et semble être la forme métaboliquement active de l'hormone; elle régule le niveau du métabolisme basal et joue un rôle important dans la croissance et la maturation [15] (Figure 10).

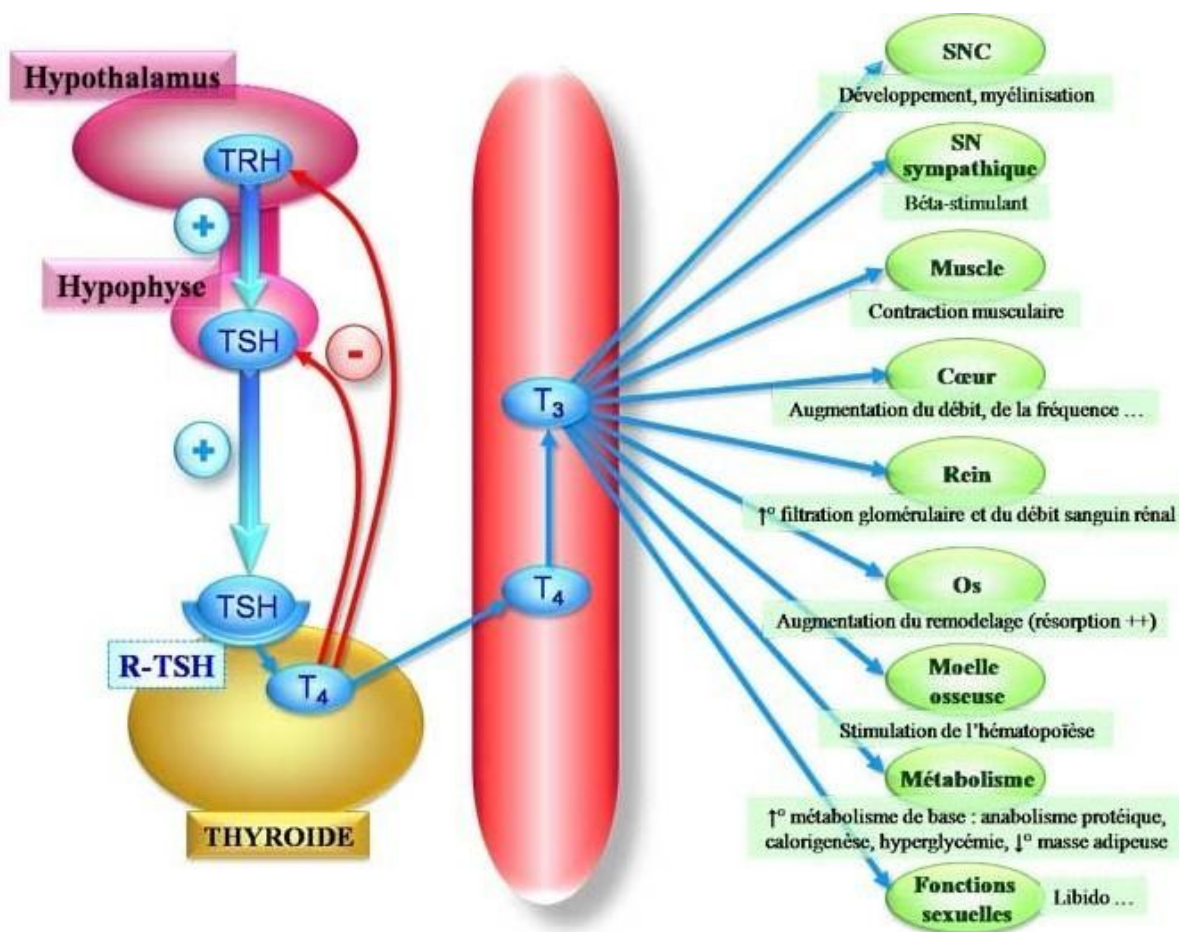


Figure 10: Schéma résumant les effets des hormones thyroïdiennes [15]

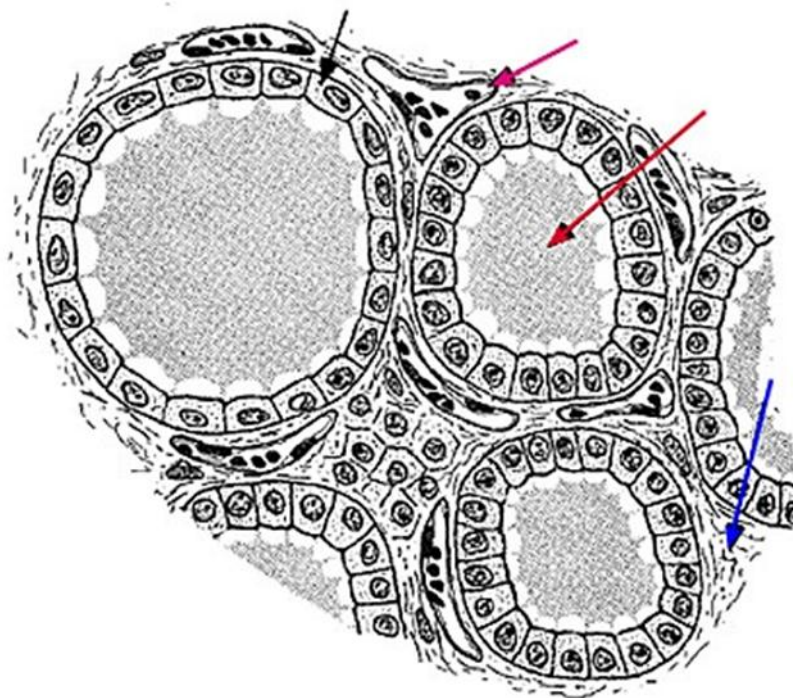
### III-RAPPEL HISTOLOGIQUE :

La connaissance de l'histologie thyroïdienne est capitale pour la compréhension des différents processus pathologiques intéressant la glande thyroïde notamment la pathologie cancéreuse.

L'unité fondamentale de la thyroïde est le follicule. Il s'agit d'une structure sphérique creuse formée d'un épithélium unistratifié reposant sur une lame conjonctive et limitant une lumière contenant une substance visqueuse : la colloïde [16].

Le follicule regroupe deux types de cellules (figure 11) :

- Des cellules folliculaires.
- Des cellules C ou cellules à calcitonine (à l'origine des carcinomes médullaires de la thyroïde)



**Figure 11 : Schéma d'une coupe histologique de la glande thyroïde [16]**

Flèche bleue : le stroma conjonctivo-vasculaire ; Flèche rouge: la colloïde ;

Flèche noire: un thyrocyte ; Flèche mauve: un capillaire sanguin.

## 1. La cellule folliculaire:

Appelée aussi cellule vésiculaires ou thyrocyte, d'origine endodermique. Elle représente 99,9% du parenchyme thyroïdien total. Elle est responsable de la production d'hormones thyroïdiennes iodées : tri-iodothyronine (T3) et thyroxine (T4) (Figure 12).

### ❖ En microscopie optique:

Les cellules folliculaires montrent des variations de taille et de forme en rapport avec l'activité fonctionnelle de la glande. Le noyau est en position centrale dans les cellules au repos, parabasale dans les cellules actives. Il possède un nucléole excentré et une chromatine finement granuleuse ou mottée. Le cytoplasme est faiblement éosinophile.

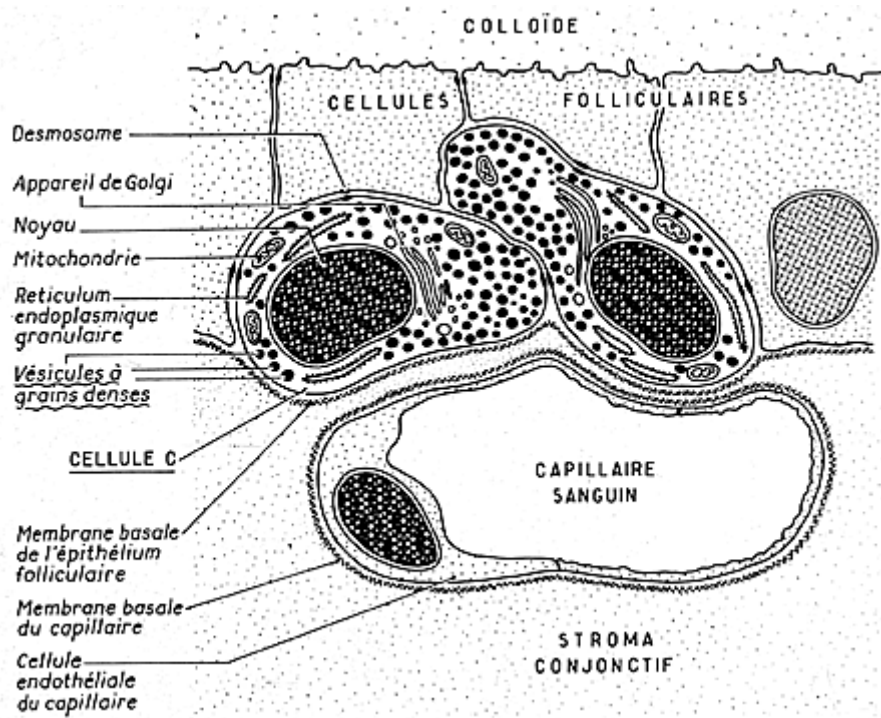
Il existe une polarité nettement définie de cette cellule folliculaire : le pôle apical est orienté vers la colloïde alors que le pôle basal, reposant sur la membrane collagène, est en contact avec le réseau sanguin [16].

### ❖ En immunohistochimie:

La cellule folliculaire et la colloïde expriment : la Thyroglobuline, la T3 et la T4 ainsi que la peroxydase. La cellule folliculaire est aussi immunoréactive avec la kératine de faible poids moléculaire, l'antigène épithéliale de membrane et occasionnellement la vimentine. Il a aussi été mis en évidence des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone [16].

### ❖ En microscopie électronique:

Les cellules folliculaires sont disposées en une assise unique autour de la colloïde et reposent par leur pôle basal sur une membrane basale qui les sépare du stroma interstitiel. Le pôle apical est hérissé de multiples microvillosités émanant du cytoplasme et plongeant dans la colloïde. Les faces latérales sont pourvues de desmosomes et de systèmes de jonction maintenant le système de polarité. Le réticulome endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi, particulièrement développés, sont caractéristiques de ces cellules sécrétoires.



**Figure 12: Schéma d'une coupe histologique de la glande thyroïde [16]**

## 2. Les cellules C:

Appelées aussi cellules parafolliculaires, cellules interstitielles ou cellules claires. Elles représentent moins de 0,1% du parenchyme thyroïdien. Elles proviennent du corps ultimo-branchial d'où elles auraient migrées depuis la crête neurale. Elles sont situées préférentiellement à la partie postéro-latérale de chaque lobe, à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen.

### ❖ En microscopie optique:

Les cellules C sont difficiles à voir en technique standard : il s'agit d'éléments plus volumineux que les cellules folliculaires, comportant un cytoplasme clair, finement granuleux et un noyau central ovalaire.

❖ Techniques spéciales, histochimiques et immunohistochimiques:

Elles permettent, d'une part de mieux visualiser les cellules C, et d'autre part de mettre en évidence leurs caractéristiques de cellules neuroendocrines.

A la coloration de Grimélius : les cellules C ont un caractère argyrophile. En immunohistochimie, les cellules C sont constamment positives aux marqueurs neuroendocriniens généraux : chromogranine, synaptophysine, neuron-specific-enolase. En revanche elles sont négatives pour les protéines des neurofilaments. Sur le plan fonctionnel, elles sont positives avec les anticorps anticalcitonine [16].

❖ Microscopie électronique:

Toutes les cellules C sont situées à l'intérieur du follicule, les aspects parafolliculaires observés en microscopie optique sont dus à des incidences de coupe. Au sein du follicule, ces cellules ne sont jamais en contact avec la colloïde [16].

# MATERIEL ET METHODES

## **I. TYPE ET DUREE DE L'ETUDE :**

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective réalisée au sein du service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale du CHU Hassan II de Fès. Cette étude s'est étalée sur une période de 4 ans allant de janvier 2015 à Octobre 2018.

## **II. ECHANTILLON :**

Un échantillon de 52 cas a été colligé au service de service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale du CHU Hassan II de Fès.

### **1. Critères d'inclusion :**

- Patients âgés de plus de 18 ans.
- Tout patient sans distinction de sexe présentant un cancer différencié de la thyroïde.
- un dossier conforme et complet.

### **2. Critères d'exclusion :**

- Patients dont les dossiers ne présentaient pas les informations requises pour notre étude (données cliniques, anatomo-pathologiques)
- Patients présentant d'autres formes histologiques de cancer de la thyroïde.
- Dossiers non exploitables

## **III. RECUEIL DES DONNEES :**

Les données ont été recueillies selon une fiche de collecte de données (fiche d'exploitation), les informations recueillies ont été classées en 4 groupes :

- Les caractéristiques épidémiologiques (âge, sexe, lieu de résidence)

- Les aspects cliniques (motifs de consultation, histoire de la maladie, les données cliniques et paracliniques).
- Les aspects anatomo-pathologiques (nature et type histologique)
- Les aspects thérapeutiques (traitement chirurgical, traitement médical post opératoire, irathérapie, hormonothérapie et suites opératoires)

Les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques ont été obtenues grâce à l'exploitation des dossiers cliniques des malades. Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

#### **IV.OBJECTIF DE L'ETUDE :**

##### **❖ Général :**

L'objectif de cette étude est d'exposer les aspects épidémiologiques et anatomo-cliniques des cancers différenciés de la thyroïde au service d'ORL, CHU HASSAN II FES.

##### **❖ Spécifique :**

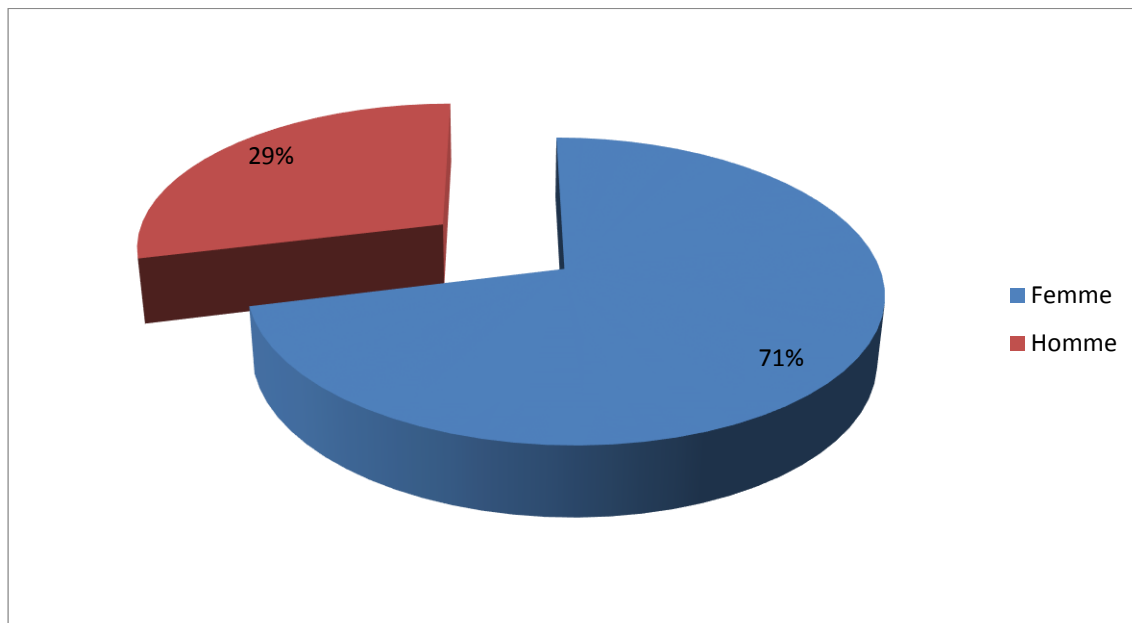
- Déterminer les facteurs de risque des cancers différenciés de la thyroïde au CHU HASSAN II FES
- Décrire les aspects sociodémographiques de cancers différenciés de la thyroïde
- Décrire les aspects cliniques et paracliniques des cancers différenciés de la thyroïde
- Déterminer les différents types histologiques des cancers thyroïdiens différenciés diagnostiqués au CHU HASSAN II FES
- Décrire les différentes modalités thérapeutiques et de suivi.

# RESULTATS

## A.ANALYSE EPIDEMIOLOGIQUE :

### 1. Répartition selon le sexe :

Dans notre étude, la femme est beaucoup plus touchée que l'homme : 37 femmes contre 15 hommes soit un sex-ratio F/H de 2.5. (Figure 13)



**Figure 13: Répartition selon le sexe (N=52)**

## 2. Répartition selon l'âge:

La moyenne d'âge de nos patients est de 48.4 ans avec des extrêmes de 19 et 84 ans.

La moyenne d'âge pour les hommes est de 47.3 ans avec des extrêmes de 20 et 76 ans.

La moyenne d'âge pour les femmes est de 48.9 ans avec des extrêmes de 19 et 84 ans (Tableau 1).

Tableau 1: Moyenne et extrêmes d'âges en fonction du sexe

	Moyenne d'âge	Extrêmes
<b>Femme</b>	48.9	[19-84ans]
<b>Homme</b>	47.3	[20-76ans]
<b>Total</b>	48.4	[19-84ans]

L'analyse du diagramme qui représente les effectifs par tranche d'âge montre une prédominance des âges compris entre 41 et 70 ans (Figure 14).

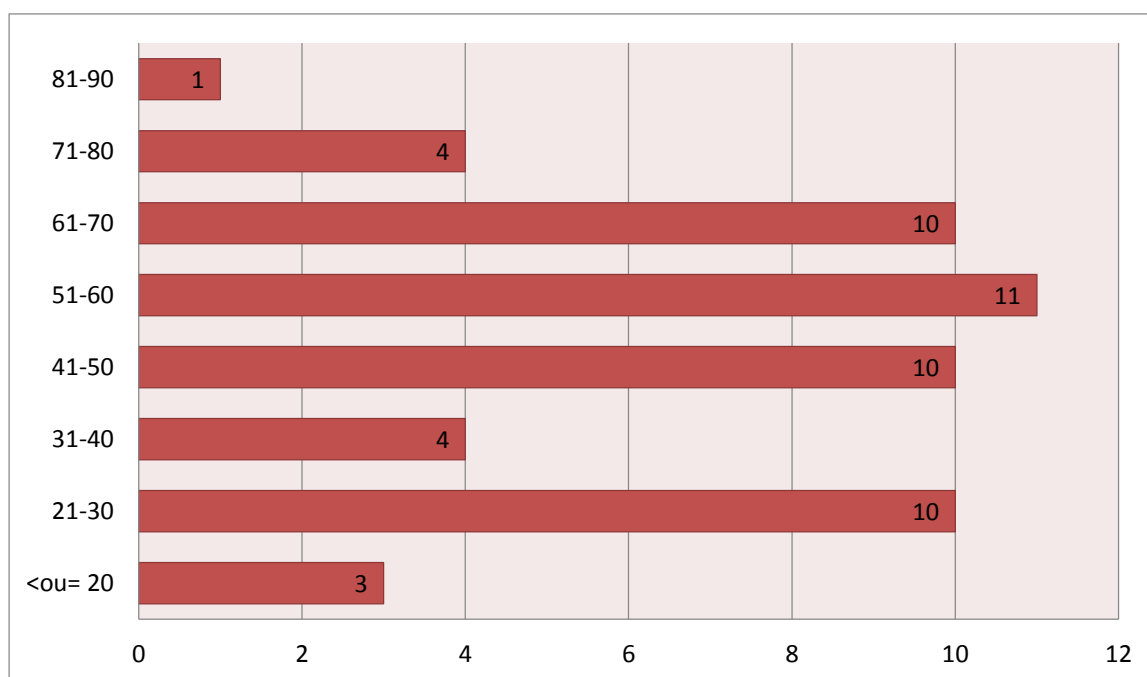


Figure 14: Répartition des patients selon la tranche d'âge

### 3. Origine géographique :

La ville d'origine a été précisée chez 38 patients (soit 73%). La majorité de nos patients étaient résidents à Fès et Taounate (Tableau 2).

**Tableau 2: L'origine géographique des patients**

Ville	Nombre de patients
Fès	18
Taounate	10
Sefrou	3
Meknès	2
Taza	1
Guercif	1
Khenifra	1
Nadour	1
Tinghir	1

**B.ETUDE CLINIQUE :****1. Antécédents :****1.1 Les facteurs de risque :****a- Les pathologies thyroïdiennes :**

Dans notre série, nous avons relevé 6 cas de goitre multinodulaire toxique pour lequel les patients ont été mis sous antithyroïdien de synthèse (Carbimazole), ainsi qu'un cas d'hypothyroïdie sous Levothyrox.

On a relevé également 7 cas d'antécédents d'isthmo-lobectomies et un cas de chirurgie de phéochromocytome dans le cadre d'une néoplasie endocrinien multiple type 2 (NEM 2).

**b- L'irradiation :**

La notion d'irradiation cervicale, iatrogène ou dans un cadre accidentel, n'a été retrouvé chez aucun patient.

**c- Les antécédents familiaux :**

Concernant les antécédents familiaux, on a relevé chez un seul patient la notion de carcinome thyroïdien papillaire dans la famille.

Le tableau suivant résume les différents facteurs de risque de cancers thyroïdiens chez nos patients ainsi que leur fréquence (Tableau 3) :

**Tableau 3: Fréquence des facteurs de risque de cancers thyroïdiens chez nos patients**

	Nombre de cas	Pourcentage
GMNH	6	11%
Hypothyroïdie	1	1.9%
Isthmo-lobectomie	7	13%
NEM 2	1	1.9%
Cas similaire dans la famille	1	1.9%

**d- Autres :**

D'autres antécédents médicaux tels que l'hypertension artérielle, le diabète, une cardiopathie, et chirurgicaux tels que la cholécystectomie, la myomectomie sont rapportés dans notre étude, et sont résumés dans le tableau 4.

**Tableau 4: Les antécédents médico-chirurgicaux retrouvés chez nos patients**

Antécédents		Nombre de cas
Médicaux	Diabète	4
	HTA	3
	Cardiopathie rythmique	1
	Maladie de Parkinson	1
Chirurgicaux	Cholécystectomie	1
	Myomectomie	1

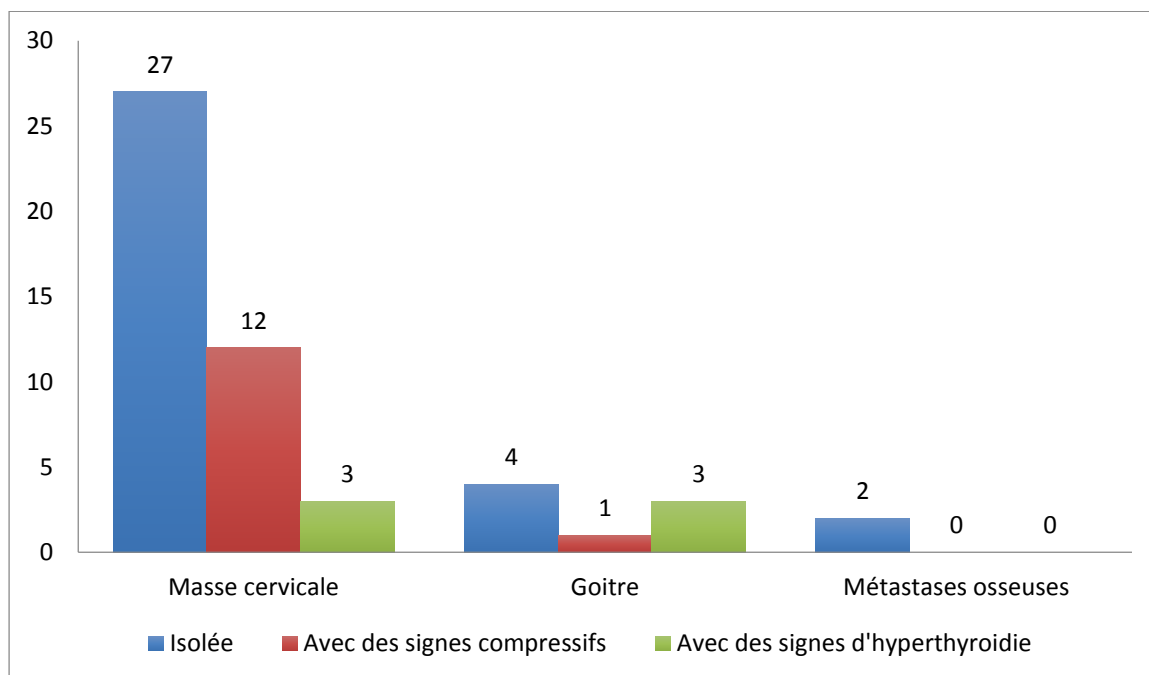
**2. Circonstances de découverte :**

La majorité de nos patients se sont présentés pour la constatation d'une masse cervicale antérieure, il s'agit de 42 cas (soit 81%). Elle était isolée dans 27 cas (soit 52%), et associée à :

- Des signes de compression (dyspnée, dysphagie, dysphonie) dans 12 cas (soit 23%),
- Des signes d'hyperthyroïdie (palpitations, thermophobie, amaigrissement et diarrhée motrice) dans 3 cas (soit 6%).

Dans huit cas (soit 15%), la découverte du cancer thyroïdien a fait suite à la présence d'un goitre. Le goitre était isolé dans 4 cas (soit 8%), associé à des signes compressifs dans 1 cas (soit 1.9%), et à des signes d'hyperthyroïdie dans 3 cas (soit 6%).

Dans deux cas (soit 3.8%), le diagnostic a été fait au stade de métastases osseuses. Il s'agit d'un cas de métastase rachidienne et d'un autre cas de métastase au niveau de l'humérus droit (Figure 15).



**Figure 15: Les circonstances de découverte des cancers thyroïdiens**



**Figure 16: Patient avec une masse thyroïdienne droite [Service ORL-CHU HASSAN-II FES]**

### **3. Examen clinique :**

Les données précises de l'examen clinique préopératoire n'étaient pas disponibles chez nos patients.

## **C. ETUDE PARACLINIQUE :**

### **1. Echographie cervicale :**

L'échographie cervicale constitue l'un des examens paracliniques de première intention en matière de pathologies thyroïdiennes notamment dans les cancers thyroïdiens.

Elle permet la mise en évidence des nodules thyroïdiens, précise leurs caractères, et renseigne sur l'état du parenchyme thyroïdien, ainsi que sur les adénopathies cervicales.

L'échographie cervicale était réalisée chez 32 patients, soit 62%. Elle a permis d'étudier les caractéristiques suivantes :

#### **a. Le nombre :**

Le nombre de nodules a été précisé chez 23 patients (soit 44%), il varie de 1 nodule jusqu'à 7 nodules (tableau 5).

**Tableau 5: Le nombre de nodules à l'échographie**

Nombre de nodules	Nombre de patients	Pourcentage
1 nodule	12	23%
2 nodules	5	10%
3 nodules	4	8%
7 nodules	2	3%

**b. Le siège :**

Les nodules étaient de localisation lobaire droite chez 15 patients (soit 29%), lobaire gauche chez 6 patients (soit 11%), et bilatéraux chez 11 patients (soit 21%).

**c. La taille :**

On a noté une prédominance des nodules dont la taille dépassait 3 centimètres (Tableau 6).

**Tableau 6: La taille des nodules à l'échographie**

Taille des nodules (cm)	Nombre de patients	Pourcentage
Moins de 2 cm	8	15%
2-3 cm	3	6%
Plus de 3 cm	21	40%

**d. L'échogénicité des nodules :**

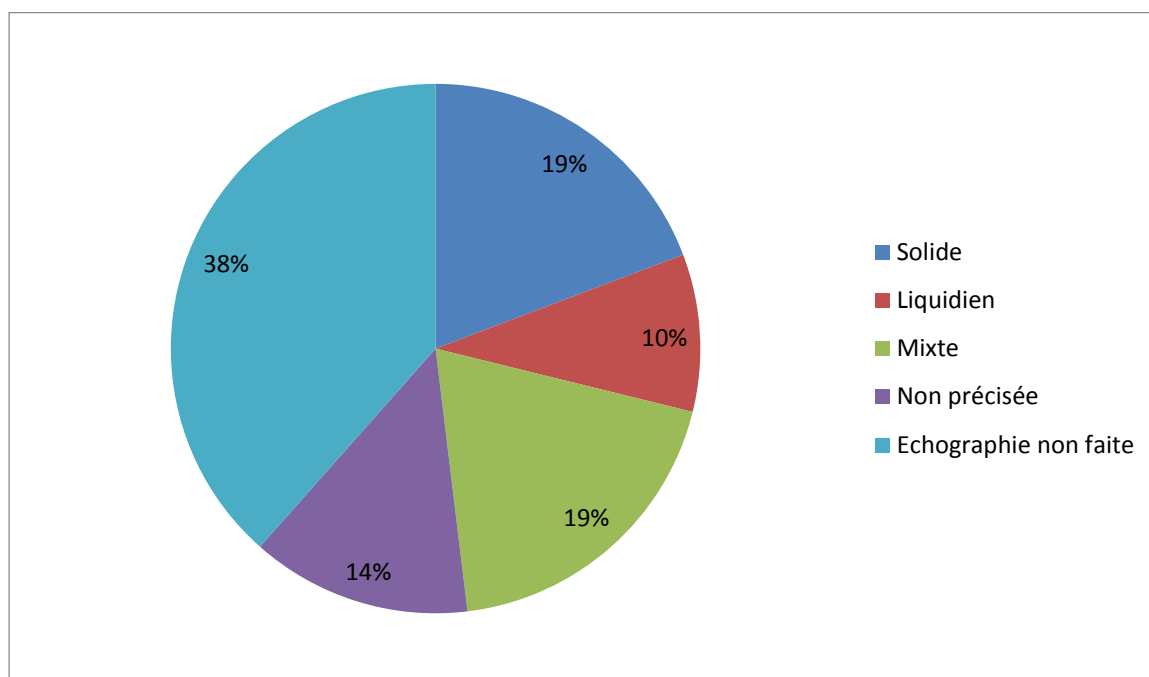
L'échogénicité des nodules a été étudié chez 26 patients (soit 50%). Les nodules hypoéchogènes sont plus fréquents et représentent 25%, suivis des nodules hyperéchogènes qui représentent 13%, et enfin les nodules isoéchogènes qui représentent 11% (Tableau 7).

**Tableau 7: Echogénicité des nodules à l'échographie**

Echogénicité	Nombre de patients	Pourcentage
Hypoéchogène	13	25%
Hyperéchogène	7	13%
Isoéchogène	6	11%
Hétérogène	15	29%

**e. L'échostructure des nodules :**

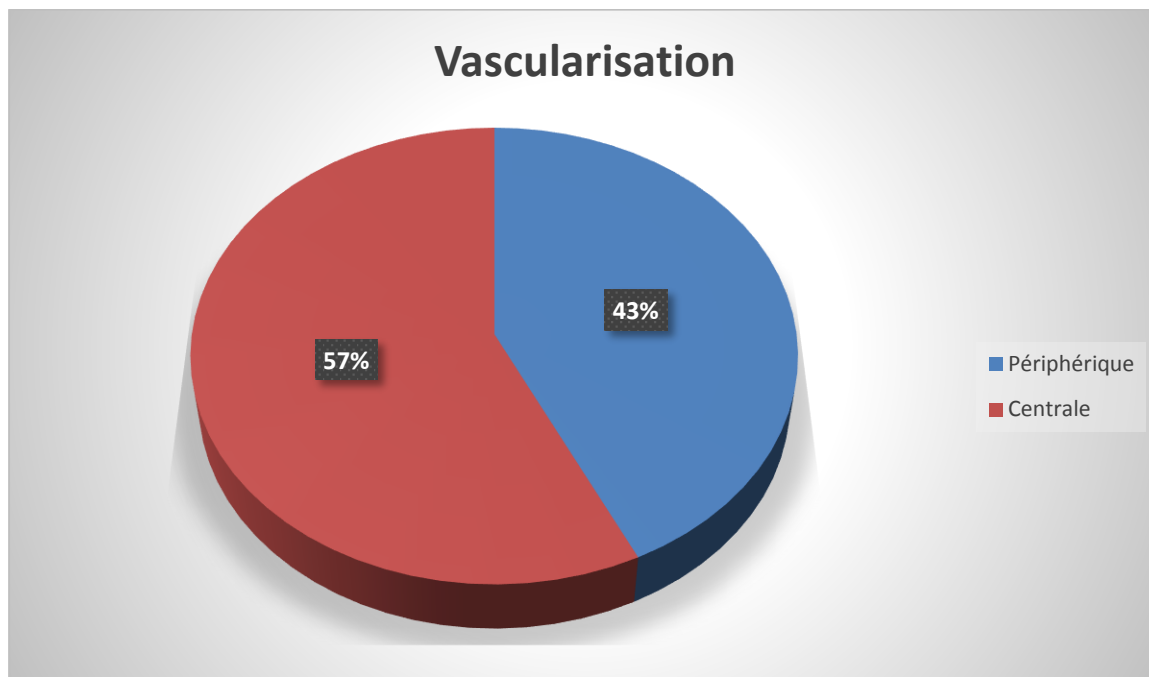
L'échostructure des nodules thyroïdiens a été étudié chez 25 patients (soit 48%). 19% des patients de notre série ont présentés des nodules solides, contre 10% de nodules liquidiens et 19% de nodules d'échostructure mixte (Figure 16).



**Figure 17: Échostructure des nodules**

**f. Vascularisation des nodules :**

La vascularisation des nodules a été précisée chez 21 patients (soit 40%). Elle était centrale chez 57% et périphérique chez le reste (Figure 17).



**Figure 18: La vascularisation des nodules**

**g. Présence de calcifications :**

Parmi les 32 patients chez qui on a réalisé l'échographie, on a noté la présence de calcifications chez 19 patients (soit 36%).

**h. Présence d'adénopathies :**

Des adénopathies étaient retrouvées chez 7 patients, soit 13% des cas. Il s'agissait d'une adénopathie unique chez 3 patients, et d'adénopathies multiples chez 4 patients.

i. Score EU-TIRADS :

Le TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) est destiné à évaluer le risque de cancer d'un nodule thyroïdien en fonction de son aspect échographique.

Dans notre étude, le score TIRADS est précisé chez 24 patients uniquement (soit 46%). Nos résultats ont montré une prédominance des nodules TIRADS 4 qui représentent 23% des cas, contre 11% TIRADS 5, 9% TIRADS 3 et seulement 2% TIRADS 2 (Tableau 8).

**Tableau 8: Le score TIRADS dans notre série**

Score TIRADS	Nombre de patients	Pourcentage
TIRADS 2	1	2%
TIRADS 3	5	9%
TIRADS 4	12	23%
TIRADS 5	6	11%



**Figure 19: Image échographique d'un nodule thyroïdien [Service ORL-CHU HASSAN II- FES]**

## **2. La tomodensitométrie cervico-thoracique:**

Une TDM cervico-thoracique a été réalisée chez 27 patients, soit 52% des cas. Elle a mis en évidence la présence d'un goitre multihétéronodulaire chez 15 patients (soit 28%) ; il s'agissait d'un goitre plongeant et compressif dans 8 cas (soit 15% des patients), un goitre compressif uniquement chez 3 patients (soit 6%), un goitre plongeant sans compression chez 3 patients (soit 6%), et un goitre ni compressif ni plongeant chez 1 patient.

On a retrouvé un seul cas de lobectomie droit.

On a noté la présence d'un processus tumoral thyroïdien chez 8 patients (soit 15% des cas). Une thyroïde multi-nodulaire a été retrouvée chez 2 patients (soit 4%).

Des adénopathies étaient présentes à la TDM chez 10 patients (soit 19%), il s'agit de :

- Adénopathies jugulo-carotidiennes chez 4 patients (soit 8%).
- Adénopathies spinales chez 5 patients (soit 9%).
- Adénopathies médiastinales chez 3 patients (soit 6%).
- Adénopathies sus-claviculaires chez 3 patients (soit 6%).
- Adénopathies sous-maxillaires chez 1 seul patient.

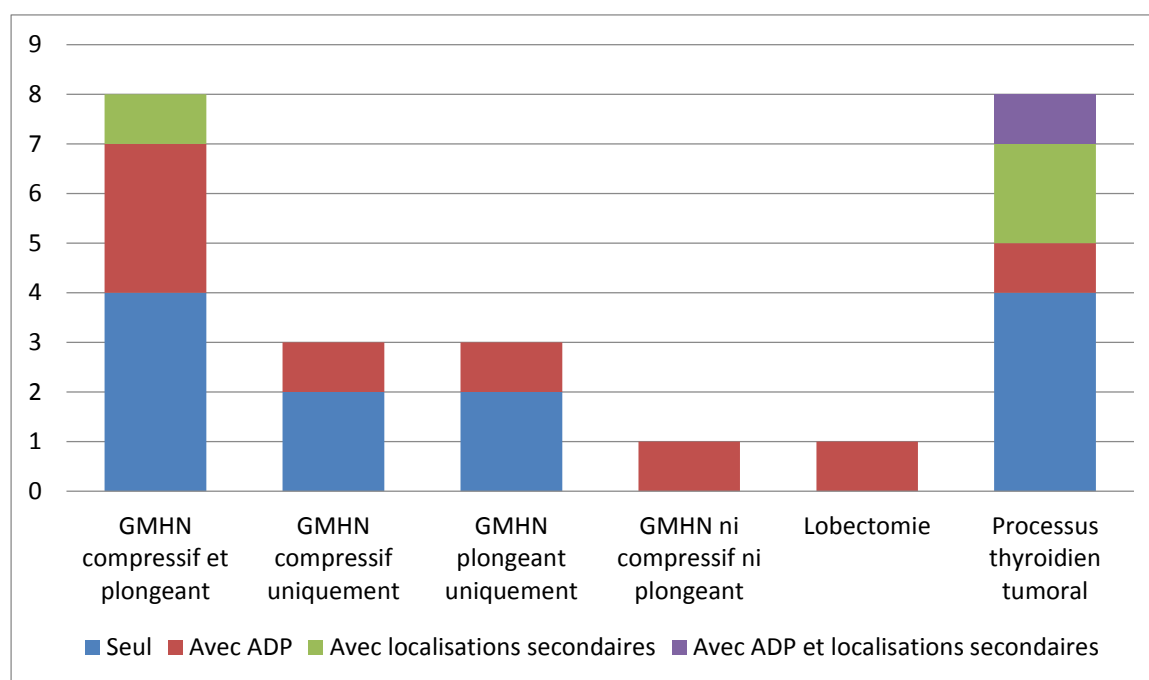
Des localisations secondaires ont été notées chez 7 patients (soit 13% des cas). Il s'agit de nodules pulmonaires dans 5 cas (soit 9%) ( dont 2 ont présenté aussi des localisations osseuses à type de processus ostéolytique), des nodules hépatiques dans 1 seul cas, un nodule surrénalien dans 1 seul cas.

La TDM réalisée chez un patient souffrant d'une néoplasie endocrinienne multiple type 2 (NEM2) a montré la présence d'une thyroïde hétéronodulaire avec un nodule parathyroïdien droit inférieur et un nodule surrénalien bilatéral évoquant un phéochromocytome.

L'ensemble des résultats est représenté dans le tableau suivant (Tableau 9) :

**Tableau 9: Tableau montrant les résultats de tomodensitométrie**

Résultats de la TDM		Nombre de cas	Pourcentage
GMNH	Compressif et plongeant	8	15%
	Compressif uniquement	3	6%
	Plongeant uniquement	3	6%
	Ni compressif ni plongeant	1	2%
Lobectomie droite		1	2%
Processus tumoral thyroïdien		8	15%
Thyroïde multi-nodulaire		2	4%
Adénopathies	Spinales	5	10%
	Jugulo-carotidiennes	4	8%
	Sus-claviculaires	3	6%
	Médiastinales	3	6%
	Sous-maxillaires	1	2%
Localisations secondaires	Pulmonaires	5	10%
	Hépatiques	1	2%
	Osseuses	2	4%
	Surrénales	1	2%

**Figure 20: Tableau montrant les résultats de TDM**



**Figure 21: Scanner cervico médiastinal montrant un goitre plongeant avec refoulement de la trachée [Service ORL-CHU HASSAN II-FES]**

### **3. La scintigraphie au Technétium 99m :**

Dans notre série, la scintigraphie en pré-opératoire a été réalisée chez 2 patients uniquement qui ont présenté un goitre toxique. Elle a montré chez le premier patient la présence d'un nodule chaud. Chez le deuxième patient, on a noté la présence de plusieurs nodules, dont certains étaient froids et d'autres isofixants.

### **4. Le dosage hormonal :**

Le bilan thyroïdien basé sur le dosage de la TSH, de la T3 et de la T4 a été réalisé chez tous les patients de notre série, et qui est revenu en faveur d'une euthyroïdie chez tous les patients (soit 100%).

La calcitonine a été dosée chez un seul patient pour conforter le diagnostic de carcinome médullaire.

### **5. La cytoponction thyroïdienne :**

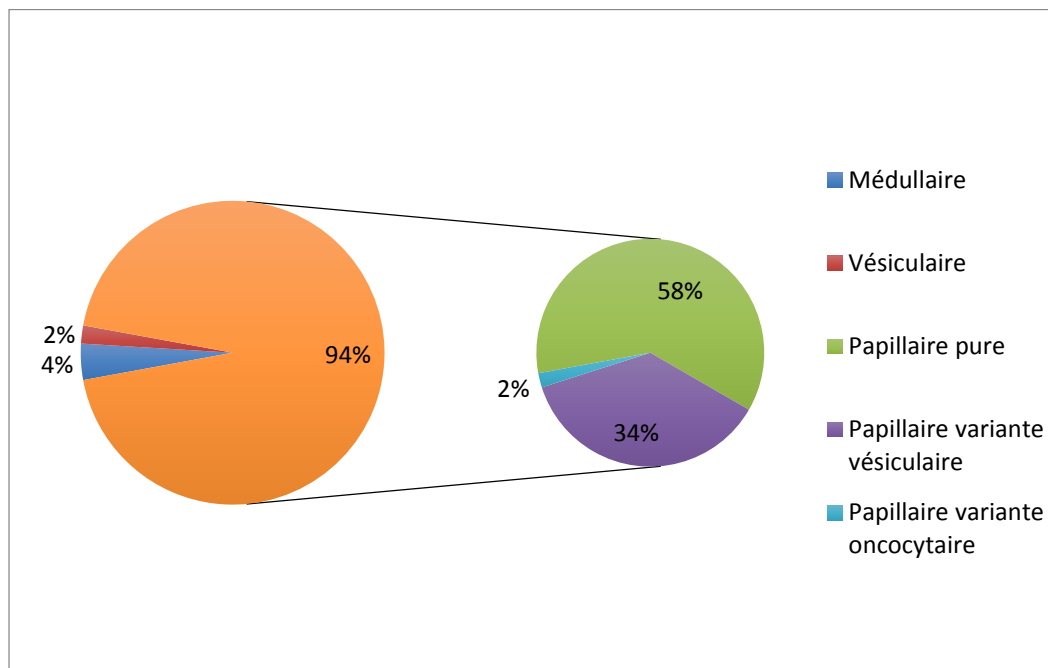
Aucun de nos patients n'a bénéficié d'une cytoponction thyroïdienne en raison de la présence d'autres critères de malignité sur le plan clinique ou paraclinique.

## D. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

### 1. Le type histologique :

L'examen histologique définitif a révélé la présence de carcinome papillaire dans 49 cas (soit 94%), de carcinome médullaire dans 4%, et de carcinome vésiculaire dans 2%.

Le carcinome papillaire s'est présenté sous sa variante pure chez 30 patients (soit 57%), sa variante vésiculaire chez 18 patients (soit 34%), et sa variante oncocytaire chez 1 seul patient (Figure 19).



**Figure 22: Types histologiques des carcinomes thyroïdiens dans notre étude**

## 2. Anomalies histologiques associées :

Lors de l'étude histologique, une hyperplasie thyroïdienne a été retrouvée chez 22 patients, soit 42% des cas.

4 patients ont présenté un adénome thyroïdien, soit 8% des malades de notre série.

On a également noté un cas de thyroïdite lymphocytaire.

## 3. La taille tumorale :

La taille tumorale a été précisée chez 46 patients. Dans la plupart des cas, soit 42%, la taille est supérieure à 4 centimètres.

La taille n'était pas précisée chez 6 patients.

Le tableau suivant représente les différents résultats (Tableau 10) :

**Tableau 10: Taille tumorale dans notre série**

Taille tumorale (cm)	Nombre de patients	Pourcentage
Moins de 1 cm	5	10%
1-2 cm	13	25%
2-4 cm	6	11%
Plus de 4 cm	22	42%

## 4. Effraction capsulaire :

La tumeur thyroïdienne était encapsulée chez 44 patients, (soit 84%). On a noté une effraction capsulaire thyroïdienne chez 8 patients, (soit 16%).

## **5. Extension tumorale :**

Des métastases ganglionnaires étaient présentes chez 4 patients (soit 7%).

On a noté des métastases à distance chez 7 patients, soit 13%. Les localisations secondaires sont les suivantes :

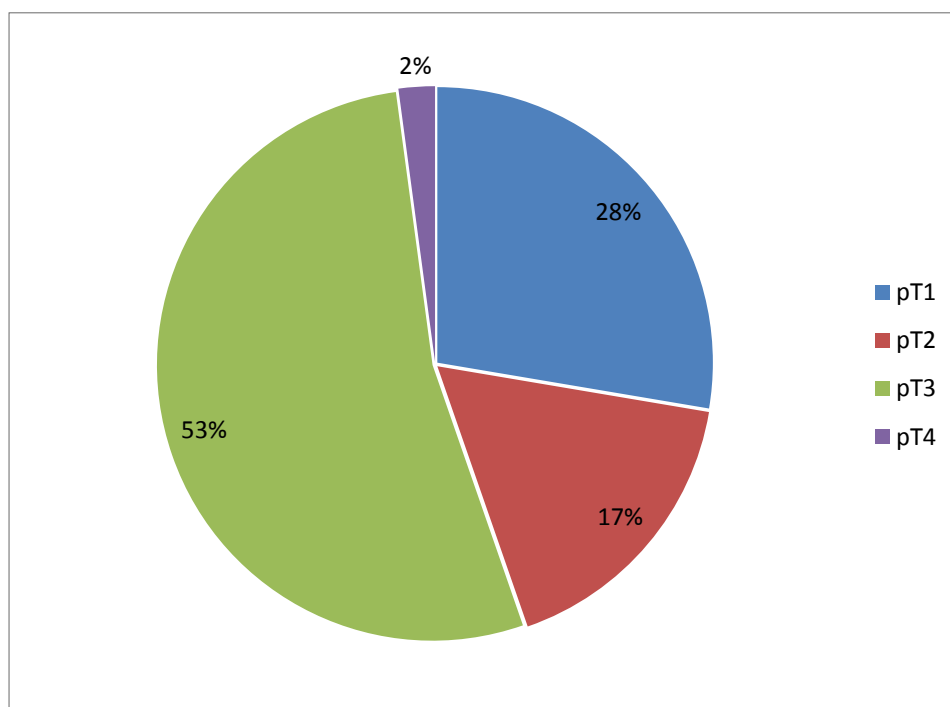
- Métastases osseuses chez 3 patients.
- Métastases pulmonaires chez 5 patients.
- Métastases surrenaliennes chez 1 patient.
- Métastases hépatiques chez 1 patient.
- Métastases au niveau de l'œsophage chez 1 patient.
- A noter que certains patients présentaient plusieurs métastases en même temps :
- Un patient présentait à la fois des métastases pulmonaires et osseuses.
- Un autre présentait des métastases pulmonaires, hépatiques et surrenaliennes.

## **6. Présence d'embols vasculaires :**

L'étude anatomopathologique a retrouvé un embole vasculaire chez 8 patients, soit 15% des cas.

## 7. Classification pTNM :

Dans notre étude, la classification pTNM a été réalisée chez 47 patients (soit 90%). 25 d'entre eux avait un stade pT3 (soit 48%), contre 13 patients qui avait un stade pT1 (soit 25%), 8 patients qui ont un stade pT2 (soit 15%) et un seul patient avec un stade pT4 (Figure 20).



**Figure 23: Classification pT dans notre étude**

## **E. TRAITEMENT :**

### **i. Buts :**

- Eradiquer le tissu tumoral
- Limiter le risque de récurrence
- Faciliter les traitements et la surveillance post-opératoires
- Détruire un tissu résiduel
- Assurer les besoins en hormones thyroïdiennes
- Obtenir un freinage de l'éventuel tissu cancéreux résiduel

### **ii. Moyens :**

#### **1. Traitement chirurgical :**

##### **a. Bilan préopératoire :**

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan préopératoire avec une visite pré-anesthésique. Ce bilan comporte :

- NFS, CRP
- Urée, Créatinine
- TP, TCA
- Ionogramme
- Rx thorax, ECG
- Glycémie à jeun
- TSH, T3, T4

##### **b. Phéochromocytome :**

En cas de phéochromocytome associé dans le cadre des NEM 2, le traitement de ce dernier doit précéder la thyroïdectomie étant donné le risque vital pendant l'anesthésie si la tumeur surrénale est laissée en place.

Dans notre série, un seul patient a bénéficié d'une surrénalectomie dont les suites étaient simples et il a bénéficié d'une surveillance clinique et biologique.

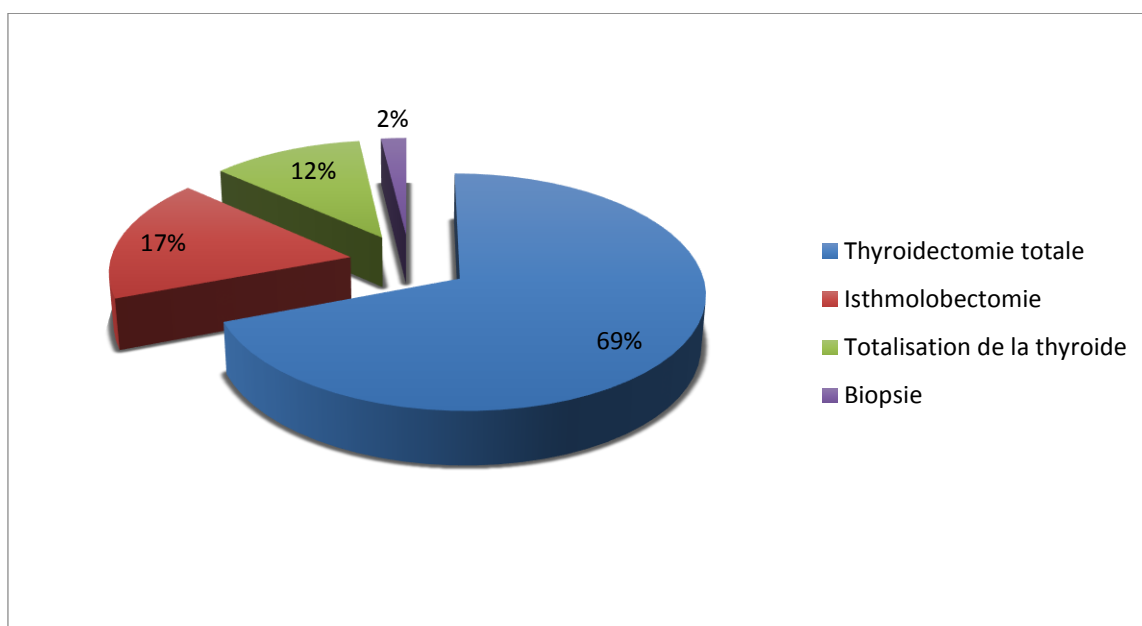
### **c. Chirurgie thyroïdienne :**

Parmi les 52 patients, 36 ont eu une thyroïdectomie totale d'emblée soit 69% des cas, vu que le diagnostic de malignité a été suspecté en pré-opératoire ou pour une augmentation du volume thyroïdien avec signes de compression.

Seulement 9 cas soit 17% de nos patients n'ont bénéficié que d'une isthmolobectomie.

6 patients ont bénéficié d'une totalisation d'une isthmolobectomie réalisée auparavant dans un autre centre soit 12%.

Par contre, un seul patient n'a pas été opéré vue que l'exérèse chirurgicale était impossible et il n'a bénéficié que d'une biopsie (Figure 21).



**Figure 24: Répartition des malades selon le geste chirurgical réalisé**

**d. Chirurgie ganglionnaire :**

Un curage ganglionnaire a été réalisé chez 6 patients, soit 11% des cas. Parmi ceux-ci, 4 ont bénéficié d'un curage ganglionnaire récurrentiel homolatéral à la lésion ainsi qu'un curage jugulo-carotidien homolatéral (soit 7%), un patient a bénéficié d'un curage ganglionnaire récurrentiel homolatéral seul, et un autre a bénéficié d'un curage ganglionnaire jugulo-carotidien homolatéral seul (Tableau 11).

**Tableau 11: Les différents types de curage ganglionnaire**

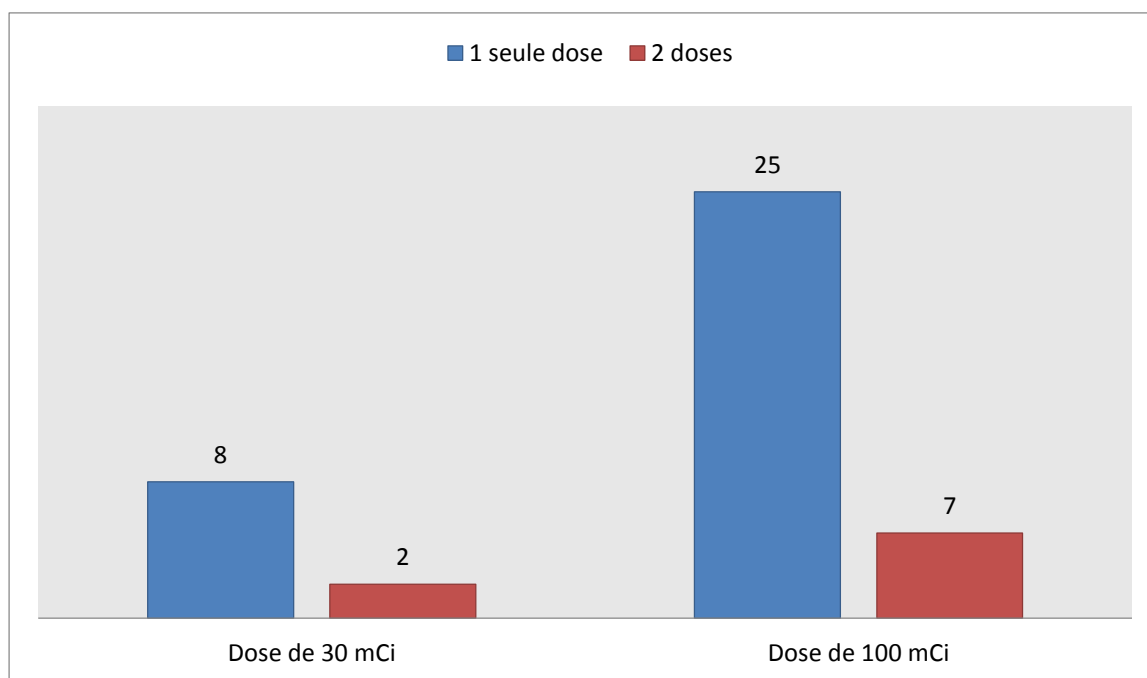
Curage ganglionnaire	Nombre des patients	Pourcentage
Curage récurrentiel homolatéral + Curage jugulo-carotidien homolatéral	4	11%
Curage récurrentiel homolatéral seul	1	1.9%
Curage jugulo-carotidien homolatéral seul	1	1.9%

## 2. L'irathérapie :

L'irathérapie a été indiquée et réalisée chez 42 patients, soit 80% des cas, qui étaient adressés en service de médecine nucléaire du CHU HASSAN II Fès (20% qui n'ont pas bénéficié de ce traitement étaient classés T1a avec 2 cas de carcinome médullaire).

10 patients (soit 19%) ont reçu une dose de 30mCi, dont 8 ont reçu qu'une seule cure et deux ont reçu 2 cures. Le reste ont reçu une dose de 100mCi (soit 58%) dont 25 ont reçu une seule cure et 7 ont reçu 2 cures (Figure 22).

Cette attitude est expliquée par : les patients qui ont bénéficié d'une dose de 30mCi étaient classés à faible risque, par contre les patients qui ont bénéficié d'une dose de 100mCi étaient classés à risque intermédiaire ou haut risque.



**Figure 25: Traitement adjuvant par irathérapie dans notre série**

### **3. L'hormonothérapie :**

L'hormonothérapie substitutive à base de LT4 a été prescrite chez tous les patients opérés (soit 100%) à vie et à des doses frénatrices de la TSH. Les ajustements thérapeutiques sont proportionnels au poids et ils ont pu être faits grâce à la surveillance biologique régulière.

## **F. COMPLICATIONS POST-OPÉRATOIRES :**

### **1. Les complications à court terme :**

Tous nos malades ont bénéficié d'une surveillance clinique post-opératoire (constantes vitales, drains, et recherche de complications).

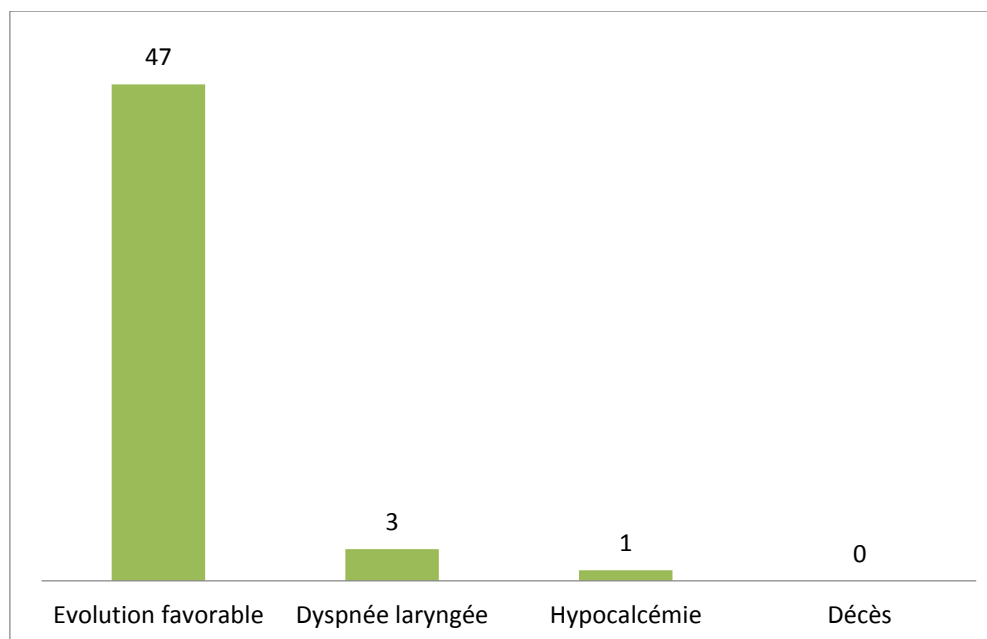
Dans notre étude, les suites post-opératoires étaient simples chez 47 patients, soit 90% des cas.

On a noté la survenue d'une dyspnée laryngée chez 3 patients (soit 6%) nécessitant une trachéotomie suite à une paralysie laryngée inférieure.

On a trouvé également un seul cas de survenue d'hypocalcémie avec des crises de tétanie dans les jours suivant l'intervention, et qui a bien évolué sous apport calcique.

Par ailleurs, notre étude n'a noté aucun cas d'hématome post-opératoire, ni de dysphonie, ni d'infection du site opératoire.

Nous n'avons noté aucun décès dans notre série (Figure 23).



**Figure 26: Evolution post-opératoire dans notre étude**

## 2. Les complications à long terme :

Aucun cas de paralysie récurrentielle définitive ou d'hypoparathyroïdie chronique n'a été révélé.

## G. Surveillance :

En postopératoire et après stabilisation de nos malades, la surveillance se fait en collaboration avec les endocrinologues et le service de médecine nucléaire.

La surveillance est étroite (en fonction du stade du patient et plusieurs paramètres). Après guérison la surveillance devient annuelle avec un bilan biologique +/- morphologique pour détecter une éventuelle récurrence et après 5 ans on reclasse le patient au groupe à risque précédent.

45 patients soit 86% de nos malades étaient suivis et surveillés par :

- Le dosage de la TSH chez 45 patients, soit 86% des cas.
- Le dosage de la thyroglobuline chez 45 patients, soit 86% des cas (il est systématique sauf que 7 patients ont été perdus de vue).

- Le dosage de l'anticorps anti-thyroglobuline chez 20 patients, soit 38% des cas.
- Le dosage de la LT4 chez 32 patients, soit 61% des cas.
- La réalisation d'une échographie cervicale chez 41 patients, soit 78% des cas.
- Le dosage de la calcitonine chez un seul patient porteur d'un carcinome médullaire.

Nous avons réalisé un suivi des patients sur une période de 2 à 18 mois.

Durant cette période a noté que 7 patients (soit 14%) ont été perdus de vue, et donc ils n'étaient pas suivis au sein du centre hospitalier universitaire de Fès.

## **H.Evolution :**

L'évolution n'a été appréciée que chez 45 patients soit 86% des malades, puisque 14% des patients ont été perdus de vue.

L'évolution a été favorable chez 44 malades, soit 97% des patients surveillés.

La récurrence ganglionnaire a été notée chez un seul patient, d'où la réalisation d'un curage ganglionnaire jugulo-carotidien bilatéral.

# DISCUSSION

## I. Épidémiologie des cancers thyroïdiens différenciés :

### A- Epidémiologie descriptive:

#### 1- Incidence des cancers thyroïdiens différenciés :

Le cancer différencié de la thyroïde est l'entité anatomopathologique principale des tumeurs malignes de la glande thyroïde.

Le cancer thyroïdien est une maladie relativement rare puisqu'il représente moins de 1% des causes de décès par cancer [1,17]. Au cours des dernières décennies, l'incidence du carcinome différencié de la thyroïde a augmenté dans les pays industrialisés, aussi bien chez la femme (2 à 3,8/100 000) que chez l'homme (1,2 à 2,6/100 000) [18].

La comparaison des taux d'incidence à travers le monde montre que ces taux augmentent de 1973-1977 à 1998-2002 dans la plupart des populations, sauf en Suède où l'analyse confirme que le taux diminue de 18 % aussi bien pour les hommes que pour les femmes [19]. Dans les autres pays, l'augmentation des taux d'incidence est de 48 % chez les hommes et de 66,7 % chez les femmes. Le taux est relativement faible en Afrique, en particulier en Ouganda, contrastant avec un taux très élevé en Israël et aux États-Unis [7].

Au Maroc, l'incidence du cancer différencié de la thyroïde a augmenté de 0,3 à 0,6/100 000 en 20 ans [19]. Cette augmentation de l'incidence s'accompagne d'une stabilité ou faible fréquence des tumeurs de grande taille avec envahissement de la capsule thyroïdienne ou d'adénopathies cervicales [17]. Les principales raisons de cette hausse d'incidence, outre le vieillissement de la population, sont l'amélioration des outils de surveillance des nodules thyroïdiens, l'élargissement des indications de thyroïdectomie totale et l'optimisation des techniques histopathologiques qui permettent de diagnostiquer des tumeurs de taille millimétrique [20]. Ceci est attesté

par l'augmentation de l'incidence des microcarcinomes papillaires dont la prévalence dans notre série était de 10%. Néanmoins, Cette hypothèse explicative n'exclut pas l'impact d'autres facteurs de risque environnementaux.

### **2. Age de survenue :**

Le cancer thyroïdien différencié peut survenir à tout âge bien qu'il soit fréquent après 30 ans. Il est exceptionnel avant l'âge de 10 ans. Son incidence et son agressivité augmente significativement avec l'âge [17,21]. Dans la littérature et dans les différentes études effectuées dans le monde, l'âge médian au diagnostic est situé entre 45 et 50 ans [1]. L'expérience genevoise de F.TRIPONEZ et al trouve un âge médian de 49 ans, et au Maroc dans l'étude de Ben rais et al, il est de 42.5 ans pour le carcinome papillaire et 48 ans pour le carcinome vésiculaire [17,22].

Dans notre série, la moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 48 ans ce qui concorde avec les résultats de la littérature.

### **3. Sexe :**

Les Cancers Thyroïdiennes différenciés sont trois fois plus fréquents chez la femme que chez l'homme [23].

La prédominance féminine n'est plus à démontrer mais semble variable en Afrique [24]. Le sexe ratio (F/H) est de 2,1 au Niger, de 2,5 au Soudan, de 3,5 au Maroc, de 3,7 à Madagascar et de 4,5 à l'Île de la Réunion.

Les résultats de notre série rejoignent les données de la littérature avec un sexe-ratio F/H = 2.5.

### **4. Mortalité :**

La mortalité par cancer thyroïdien est faible, de l'ordre de 400 décès par an en France. Elle n'a pas été modifiée par la meilleure reconnaissance de ces tumeurs [25]. Son pronostic est favorable avec une survie globale à 10 ans de 80 à 95 % [26-28].

Nous n'avons noté aucun décès dans notre série.

## **B. Facteurs de risque des cancers thyroïdiens différenciés :**

Les principaux facteurs de risque du cancer de la thyroïde invoqués dans les études épidémiologiques sont [29] :

- Les antécédents d'irradiation cervicale durant l'enfance
- Le goitre endémique et l'apport iodé
- Les prédispositions génétiques
- Les facteurs ethniques
- Les facteurs hormonaux et obésité
- Les polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne...

Le seul facteur de risque reconnu est l'exposition aux rayons ionisants notamment chez l'enfant. L'influence des facteurs environnementaux reste débattue.

### **1. Radiations ionisantes :**

L'association entre l'exposition aux rayons X et l'incidence du cancer différencié de la thyroïde a été mise en évidence en 1950 par Duffy et Fitzgerald [30]. Seules les radiations ionisantes reçues pendant l'enfance à forte dose et à débit de dose élevé ont une responsabilité clairement établie dans la survenue d'un cancer de la thyroïde [31].

La démonstration d'un éventuel effet cancérigène des faibles doses est beaucoup plus difficile, voire impossible à mettre en évidence [32]. Une étude sur près de 10 000 sujets traités par iode 131 pour hyperthyroïdie et une étude de 35 000 sujets ayant reçu de l'iode 131 à visée diagnostique ont montré que l'administration d'iode 131 chez l'adulte, conduisant à des doses de l'ordre de 100 Gy et de 0,5 Gy respectivement, n'augmente pas le risque de cancer de la thyroïde [21].

Dans notre série d'étude, l'exposition aux radiations ionisantes n'a été retrouvée chez aucun patient.

## **2. Goitre endémique et apport iodé :**

Des études de type cas-témoins ont montré que le risque de cancer de la thyroïde augmente avec la durée de résidence en zone d'endémie goitreuse, mais les risques relatifs sont en général inférieurs à 2 pour des durées de résidence supérieure à 20 ans et souvent non significative [33].

La supplémentation en iode dans les zones de goitre endémique semble favoriser l'apparition de cancers papillaires de la thyroïde, au détriment des formes vésiculaires. L'effet protecteur de la consommation de poissons (trois fois par semaine ou plus) a été démontré dans des zones de goitres endémiques [21].

La présence d'un goitre ou de nodules thyroïdiens est très fortement associée au risque de cancer thyroïdien dans de nombreuses études de type cas-témoins avec des risques relatifs souvent très supérieurs à 5 [34].

Dans notre série, le goitre était une des principales circonstances de découverte des cancers thyroïdiens différenciés. Parmi nos patients, plusieurs sont originaires ou habitants dans les régions d'endémie goitreuse ou carencées en iode (Fès, Taounate, Sefrou, Taza...).

## **3. Facteur familial et hérédité : [35]**

Des anomalies chromosomiques ont été décelées au niveau du chromosome 10 dans l'oncogène RAS. Cette anomalie a été retrouvée à tous les stades de la carcinogénèse. Elle serait en cause dans le carcinome vésiculaire.

Des réarrangements du gène RET ont été découverts dans de nombreux cas de cancer, surtout papillaire, et chez certains patients porteurs de NEM2.

Des anomalies de la P53 ont été retrouvées dans la progression du cancer différencié vers le carcinome indifférencié (Tableau 12).

Dans notre série, il n'y avait pas de relation significative entre le risque de malignité et les antécédents familiaux de cancer, seulement un de nos patients présentait un antécédent de cancer thyroïdien dans la famille (1.9% des patients).

**Tableau 12: Facteurs de risque familiaux du cancer de la thyroïde d'après**

**SCHLUMBERGER [36]**

Syndrome familial	Manifestations	Tumeur thyroïdienne	Gène / localisation chromosomique
Polypose colique familiale	Polypes du colon	Cancer thyroïdien papillaire	APC /5q21
Syndrome de Gardner	Polypes, ostéome, fibrome, lipome	Cancer thyroïdien papillaire	APC /5q21, autres
Maladie de Cowden	Hamarthome ; tumeur du sein	Adénome, Cancer folliculaire ; goitre	PTEN 10q22/23
Complexe de Carney	Taches cutanées ; myxomes ; schwannomes ; hypercoticisme ; adénome hypophysaire ; tumeur testiculaire	Adénome ; Cancer folliculaire	2p16, 17q23
GMN		Adénome folliculaire	14q, xp22
Cancer thyroïdien familial non médullaire	Cancer thyroïdien papillaire ; tumeurs oxyphiles	Cancer thyroïdien papillaire	2q21, 19p13

#### **4. Facteurs ethniques et études des migrants :**

Parmi les taux d'incidence les plus élevés, sept concernaient des populations vivant dans des îles (Islande, Philippines, Hawaii, Polynésie française) [37].

### **5. Facteurs hormonaux et obésité :**

De multiples facteurs hormonaux sont suspectés de jouer un rôle dans le cancer de la thyroïde, du fait de l'incidence plus élevée de ce cancer chez la femme que chez l'homme [32]. Le rôle de facteurs anthropométriques a été étudié [25].

L'étude de Kitahara regroupe cinq études prospectives (413 979 femmes et 434 953 hommes) avec un suivi moyen de 10,3 ans. Parmi la cohorte, 768 femmes et 388 hommes ont présenté un cancer thyroïdien. Le risque augmente avec le body mass index (BMI) par 5 kg/m<sup>2</sup> : HR chez les femmes : 1,16 (95 % CI/1,08- 1,24) et chez les hommes : 1,21 (95 % CI/0,97-1,49) [38].

La notion d'obésité n'a été retrouvée chez aucun de nos patients.

### **6. Polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne :**

Les pesticides, les organochlorés sont incriminés comme facteurs de risque de cancer de la thyroïde, mais sans preuve formelle.

On soupçonne également de nombreux polluants présents dans l'environnement de jouer un rôle essentiel dans l'apparition de tumeurs thyroïdiennes, mais leurs effets chez l'homme aux doses présentes dans l'environnement restent en pratique très mal connus [39].

## **II. Étude clinique :**

### **A. Les circonstances de découverte :**

#### **1. Le nodule thyroïdien:**

Le nodule de la thyroïde est le mode de révélation le plus courant du cancer de la thyroïde [21]. Dans notre série, le nodule thyroïdien était révélateur d'un cancer thyroïdien différencié chez 81% des cas.

Les nodules thyroïdiens sont très fréquents, néanmoins, seulement 5 à 10 % des nodules sont malins [21]. Du fait de la fréquence des nodules et de la rareté du cancer, il est capital de disposer d'un examen discriminant et sensible permettant de sélectionner, au sein de ces nodules, ceux à risque de cancer.

#### **2. Les adénopathies cervicales :**

Elles sont volontiers un mode de révélation du cancer thyroïdien. Il s'agit souvent dans ce cas de carcinome papillaire du sujet jeune [21].

Dans notre série, on n'a pas noté ce mode de révélation.

#### **3. Les métastases à distance :**

Peuvent être révélatrices du cancer de la thyroïde. Ce sont généralement des métastases osseuses ou pulmonaires [40]. Dans notre série, des métastases osseuses étaient révélatrices de cancer thyroïdien différencié chez 2 patients.

## **B.Évaluation clinique :**

Devant un nodule thyroïdien, les principaux éléments cliniques de présomption de malignité sont :

### ❖ L'interrogatoire :

- Âge < 16 ans ou > 65 ans.
- Sexe masculin.
- Hérité de carcinome papillaire (plus de 2 sujets dans la famille).
- Coïncidence de Maladie de Cowden, polyadénomatoze colique familiale isolée ou dans le cadre du Syndrome de Gardner, complexe de Carney, maladie de von Recklinghausen, syndrome de McCune Albright.
- ATCD irradiation cervicale.
- Nodule récemment apparu ou rapidement évolutif.

### ❖ Examen physique :

- Nodule dur, irrégulier, ou fixé.
- Paralysie récurrentielle.
- Adénopathie proximale.

Leur sensibilité est médiocre car seule une minorité de patients ayant un cancer présentent un ou plusieurs de ces critères. Il faut cependant les rechercher car leur valeur prédictive positive est élevée : ainsi quand au moins deux critères de forte suspicion sont présents, le risque de malignité est proche de 100 % [41].

### **III. Étude paraclinique :**

#### **A. Dosages hormonaux :**

##### **1. Dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH):**

Le bilan thyroïdien a été réalisé chez tous les patients de notre série, et qui est revenu en faveur d'une euthyroïdie chez tous les patients (soit 100%).

Dans des populations de sujets consultant pour nodule thyroïdien, il a été montré que le risque de cancer est plus élevé si la TSH est dans les valeurs hautes de la normale, plus faible en cas de valeurs normales basses. Mais ceci ne saurait être utilisé pour l'évaluation pronostique d'un individu [42].

##### **2. Dosage de la calcitonine :**

Le cancer médullaire est un cancer développé au dépend des cellules C de la thyroïde qui secrètent la calcitonine. Le dosage systématique de la calcitonine en pathologie nodulaire reste controversé [43,44].

Il doit sûrement être réalisé en cas de diarrhée, de flush, dans un contexte familial de NEM et en cas cytoponction thyroïdienne douteuse. Une valeur basale supérieure à 35 ng/ml est suggestive de cancer médullaire, impose la recherche d'une NEM et modifie finalement le geste chirurgical qui comporte un évidement ganglionnaire [43,44].

Ce dosage a été réalisé chez un patient pour conforter le diagnostic de carcinome médullaire.

## **B. L'échographie cervicale:**

L'échographie est devenue l'imagerie de référence du nodule thyroïdien [45,46].

Cette prééminence vaut pour la détection, le diagnostic, la recherche de signes de malignité et la surveillance du nodule. Elle permet également la caractérisation des ganglions cervicaux (Figure 24).



**Figure 27: Echographie d'un nodule thyroïdien [Service ORL-CHU HASSAN II-FES]**

### **1. Signes échographiques faisant suspecter la malignité d'un nodule thyroïdien [45,46]:**

- Caractère solide et hypoéchogène du nodule.
- Limites floues, festonnées ou spiculées.
- Forme quadrangulaire.
- Effraction capsulaire.
- Envahissement des structures adjacentes.
- Disparition de la mobilité lors de la déglutition.
- Diamètre AP > diamètre transverse.
- Microcalcifications.
- Macrocalcifications périphériques discontinues.

- Vascularisation de type IV (hypervascularisation intra-nodulaire exclusive ou prédominante).
- Index de résistance vasculaire (IR)  $> 0,8$ .
- Index de dureté élevé en élastographie.
- Adénopathie(s) dans les territoires de drainage.
- $\nearrow$  20 % en volume (ou dont 2 dimensions au moins ont augmenté de 2 mm au moins) depuis la dernière estimation de taille.
- TIRADS  $\geq 4$ .

## **2. Caractérisation ganglionnaire :**

- Critères fondamentaux de malignité [45,46]:
  - ✓ Index de Steinkamp (rapport du plus grand/le plus petit)  $< 2$ .
  - ✓ Disparition du hile.
  - ✓ Perte du caractère central de la vascularisation qui devient diffuse, anarchique, mixte ou périphérique.
- Les signes évocateurs de métastases des cancers thyroïdiens :
  - ✓ Microcalcifications.
  - ✓ Zone kystique.
  - ✓ GG échogène rappelant parenchyme thyroïdien.
  - ✓ Un petit diamètre sup à 7 mm.

## **3. Classification TI-RADS :**

Le score TI-RADS repose sur une analyse des critères échographiques du nodule décrits précédemment, ainsi que la détection d'adénopathies associées. Il a récemment subi une simplification, menant à la version EU TI-RADS, avec une meilleure reproductibilité inter observateur.

L'EU- TIRADS compte actuellement 5 scores basés sur le décompte d'un certain nombre de critères et rendant compte du risque de malignité du nodule [47] :

- ❖ TI-RADS 1 : Examen normal.
- ❖ TI-RADS 2 : Lésion bénigne (Figure 25) :
  - ✓ Kyste simple.
  - ✓ Nodule spongiforme.
  - ✓ Macrocalcification isolée.
  - ✓ Hyperplasie nodulaire.
  - ✓ Granulations colloïdales.



**Figure 28: Nodule thyroïdien classé EU-TIRADS 2 [Service ORL-CHU HASSAN II-FES]**

- ❖ TI-RADS 3 : lésion de risque faible (Figure 26) :
  - ✓ Forme ovale.
  - ✓ Contours : réguliers +/- fin halo complet.
  - ✓ Entièrement isoéchogène ou hyperéchogène.
  - ✓ Absence de signe(s) fort(s) de suspicion.



**Figure 29: Nodule thyroïdien classé EU-TIRADS 3 [Service ORL-CHU HASSAN II-FES]**

- ❖ **TI-RADS 4** : lésion de risque intermédiaire (Figure 27) :
  - ✓ Ovale.
  - ✓ Contours irréguliers.
  - ✓ Modérément hypoéchogène.
  - ✓ Absence de signe(s) fort(s) de suspicion.



**Figure 30: Nodule thyroïdien classé EU-TIRADS 4 [Service ORL-CHU HASSAN II-FES]**

- ❖ **TI-RADS 5** : la présence d'au moins un des signe(s) fort(s) de suspicion (Figure 28) :
  - ✓ Forme irrégulière.
  - ✓ Contours irréguliers.
  - ✓ Hypoéchogénicité marquée (et solide).
  - ✓ Microcalcifications.



**Figure 31: Nodule thyroïdien classé EU-TIRADS 5 [Service ORL-CHU HASSAN II-FES]**

Dans notre série, l'échographie cervicale préopératoire était disponible chez 62% de nos patients. Par ailleurs, les principaux signes échographiques suspects de malignité dans notre série étaient :

L'hypoéchogénéité chez 25% de nos patients, caractère solide du nodule chez 19%, les microcalcifications chez 36%, la vascularisation intra-nodulaire prédominante chez 23% et TIRADS  $\geq 4$  chez 34% de nos patients.

#### **4. Les recommandations du TIRADS :**






Le nouveau EU TIRADS a établi de nouvelles recommandations (R) selon les caractéristiques échographiques des nodules [47] :

- R1 : L'étude échographique des nodules thyroïdiens doit inclure une stratification du risque de malignité reposant sur le score et doit utiliser le vocabulaire et le compte-rendu standardisés.
- R2 : Les kystes purs et les nodules entièrement spongiformes devraient être considérés comme bénins. La cytoponction n'est donc pas indiquée sauf pour des fins thérapeutiques, en cas de signes compressifs.
- R3 : Les nodules ovales, isoéchogènes ou hyperéchogènes avec des contours réguliers et qui ne présentent aucun signe de forte suspicion, devraient être considérés comme à faible risque de malignité. La cytoponction devrait habituellement être effectuée uniquement pour les nodules mesurant plus de 20 mm.
- R4 : Les nodules légèrement hypoéchogènes, de forme ovale avec des contours réguliers et qui ne présentent aucun signe de forte suspicion, doivent être considérés comme à risque intermédiaire de malignité. La cytoponction devrait habituellement être effectuée pour les nodules mesurant plus de 15 mm.
- R5 : Les nodules ayant au moins un des critères de forte suspicion (une forme non ovale, des contours irréguliers, des microcalcifications, ou hypoéchogénéité marquée) devraient être considérés comme à haut risque de malignité. La cytoponction devrait être effectuée pour les nodules mesurant plus de 10 mm.

- R6 : Une échographie des ganglions cervicaux est obligatoire dès lors qu'un nodule de score 4 ou 5 est détecté et elle est conseillée dans les nodules de score 3. Si le ganglion est suspect la cytoponction du ganglion et du nodule thyroïdien le plus suspect doit être effectuée.
- R7 : L'effraction capsulaire est indicative d'une extension extra thyroïdienne et doit être mentionnée sur le compte rendu échographique.
- R8 : Les macrocalcifications seules ne sont pas spécifiques de la malignité. Leur présence doit être mise en relation avec les autres signes échographiques présents. Les microcalcifications doivent être différenciées des autres ponctuations hyperéchogènes. Les ponctuations avec artéfacts en queue de comète sont évocatrices de bénignité.
- R9: L'utilisation de Doppler en routine n'est pas recommandée pour la stratification échographique du risque de malignité.
- R10 : L'élastographie ne doit pas remplacer l'échographie mode B, mais elle peut être utilisée comme un outil complémentaire afin d'améliorer la sensibilité.
- R11 : L'évaluation échographique successive visant à déterminer la croissance d'un nodule afin de prédire sa malignité, n'est pas justifiée.

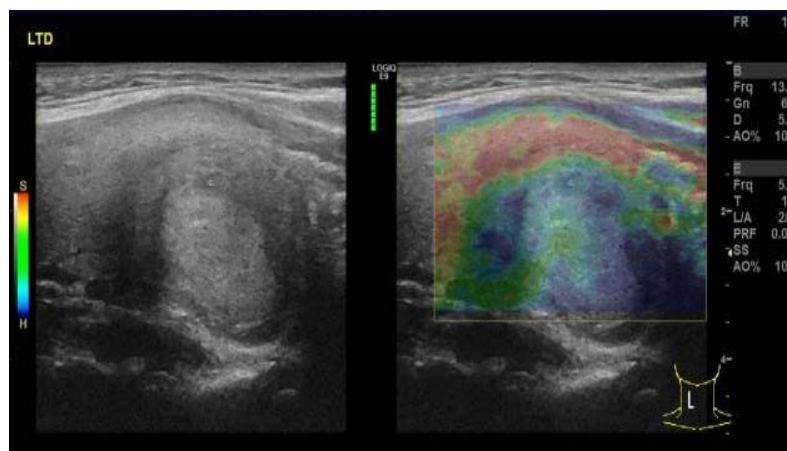
## C. Elastographie :

L'élastographie a elle aussi été testée par plusieurs équipes. Cette technique permet d'évaluer la densité tissulaire des nodules explorés et de les classer en 4 à 6 grades selon les équipes, du plus « élastique » au plus « dense » comme l'exemple ci-dessous utilisé par Rago et al [92] (Figure 29).

Score		
	<b>1</b>	Elasticité de tout le nodule
	<b>2</b>	Elasticité de la majorité du nodule
	<b>3</b>	Elasticité périphérique uniquement
	<b>4</b>	Absence d'élasticité au sein du nodule
	<b>5</b>	Absence d'élasticité et cône d'ombre postérieur

**Figure 32: Echelle d'élastographie (Rago et al) [92]**

- Rago et al ont, en 2007, publié une étude portant sur 92 patients avec un nodule unique et ont obtenu une sensibilité de 97% pour une spécificité de 100% pour des nodules de cytologie établie et une sensibilité de 72% et spécificité de 97% pour les cytologies indéterminées [92] (Figure 30).



**Figure 33: Elastographie d'un nodule thyroïdien droit [Service ORL–CHU HASSAN II–FES]**

## **D. Etude anatomopathologique :**

### **1. Cytoponction de nodules thyroïdiens suspects :**

La place de la cytoponction à l'aiguille fine des nodules thyroïdiens dans la prise en charge des nodules thyroïdiens n'est plus à démontrer. Les limites de la lecture cytologique sont l'échantillonnage inadéquat et les tumeurs folliculaires.

Les performances diagnostiques dépendent autant de l'expérience du praticien ponctionneur que de celle du cytologiste interprétant les étalements.

Le cancer papillaire peut être reconnu grâce aux anomalies nucléaires caractéristiques. Les erreurs par excès sont rares. En cas de cytologie évoquant une tumeur thyroïdienne folliculaire, le risque de cancer est de l'ordre de 20–30 %. Si l'étude cytologique qui a concerné un étalement cellulaire de qualité est rassurante, le risque de méconnaître un cancer est modeste, atteignant seulement 2 % dans certaines séries [48].

Lors de la lecture d'une lame, le pathologiste doit détailler le fond de la lame, la densité cellulaire, l'aspect général des thyrocytes, leur mode de regroupement cellulaire, l'aspect du cytoplasme et des noyaux et toutes les particularités de l'étalement.

Les prélèvements acellulaires, ou pour lesquels les différents points ne peuvent être renseignés, sont classés Bethesda I.

Les lésions classées Bethesda II se regroupent en amas plats en nid d'abeille. Elles sont bénignes et peuvent être en rapport avec un nodule vésiculaire bénin (y compris nodule adénomatoïde, nodule colloïde...), une thyroïdite lymphocytaire (Hashimoto) en fonction du contexte clinique ou avec une thyroïdite granulomateuse (subaiguë)...

Les lésions classées Bethesda III comportent certaines modifications architecturales et /ou cytologiques, mais cependant insuffisantes pour porter le diagnostic de néoplasme vésiculaire ou de suspicion de malignité. Il peut s'agir d'une architecture purement microvésiculaire ou d'une prédominance de cellules oncocytaires, ou encore de modifications focales suggestives de carcinome papillaire, dans un étalement d'apparence bénigne. Parfois l'interprétation est gênée par des artefacts techniques...

Les lésions classées Bethesda IV sont d'architecture vésiculaire sans aspect nucléaire de type papillaire. La difficulté dans cette catégorie serait de faire la part entre des lésions bénignes (nodule hyperplasique, nodule colloïde, adénome) et un carcinome vésiculaire. Aucun des éléments n'est spécifique des carcinomes vésiculaires car seules l'invasion capsulaire et/ou vasculaire poseront le diagnostic lors du contrôle histologique. Les lésions classées dans cette catégorie conduiront à la découverte d'un cancer dans 15 à 30% des cas, et dans leur grande majorité il s'agit de la variante vésiculaire du carcinome papillaire.

La mise en évidence de cellules de Hürthle (cell. De Hütthle) est courante dans ces néoplasmes vésiculaires. Elles peuvent être réactionnelles ou en rapport avec de vrais néoplasmes thyroïdien à cellules oncocytaires majoritaires (adénome oncocytaire, carcinome vésiculaire à cellules oncocytaires, variantes de carcinome papillaire et de carcinome médullaire). Le contrôle histologique sera là-encore souvent indispensable au diagnostic.

La découverte d'éléments décisifs pour le diagnostic de ces lésion vésiculaires représente, à ce jour encore, un challenge pour les cytopathologistes [76].

Dans la catégorie Bethesda V les lésions présentent des critères diagnostiques de malignité mais de façon incomplète.

Enfin la catégorie Bethesda VI regroupe, dans la plupart des cas, des lésions de carcinome papillaire. Leur identification repose sur des critères majeurs de l'aspect

nucléaire mais également des critères mineurs. Les autres cancers identifiables sont le carcinome peu différencié, le carcinome médullaire, le carcinome anaplasique, le carcinome épidermoïde, le carcinome métastatique, le lymphome non hodgkinien. Dans cette catégorie, les étalements doivent comporter tous les critères de malignité nécessaires pour chaque type de cancer.

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'une cytoponction thyroïdienne.

A chacune des 6 catégories, il est associé un risque de malignité et une proposition de prise en charge adaptée (Tableau 13) :

**Tableau 13: Risque de malignité par catégorie Besthesda**

	Risque de malignité	Conduite à tenir
Bethesda I	1 à 4 %	Répéter la cytoponction échoguidée
Bethesda II	0 à 3 %	Suivi clinique
Bethesda III	5 à 15%	Répéter la cytoponction
Bethesda IV	15 à 30%	Indication de lobo-isthmectomie
Bethesda V	60 à 75%	Lobo-isthmectomie/ thyroïdectomie
Bethesda VI	97 à 99%	Lobo-isthmectomie/ thyroïdectomie

## 2. L'examen extemporané :

L'examen extemporané en pathologie thyroïdienne est pratiqué de façon courante. Le principal but en pathologie nodulaire est de limiter au maximum le diagnostic de malignité en post opératoire.

Comme la clinique, et les explorations para cliniques, l'examen extemporané vise à éviter des gestes chirurgicaux abusifs et des interventions chirurgicales en deux temps, souvent assez lourdes pour les patients. Il reste donc parfaitement justifié de façon quasi systématique au cours de cette pathologie et permet ainsi :

- de confirmer la malignité soupçonnée par le clinicien ou affirmée par la cytoponction.
- de révéler une tumeur maligne insoupçonnée.
- de préciser le type histologique de la tumeur, son volume, ses limites, et ses envahissements.

Néanmoins, l'analyse extemporanée peropératoire peut être prise en défaut et méconnaître la malignité en présence de : cancer vésiculaire à invasion minime, cancer papillaire à variante vésiculaire, goitres plurinodulaires volumineux, et les microcarcinomes papillaires [48].

Dans note série, on n'a pas pu étudier l'importance et le bénéfice de cet examen.

### **3. Examen anatomopathologique de la pièce opératoire :**

#### **3.1 Carcinomes papillaires :**

Les cancers papillaires représentent plus de 80 % des tumeurs thyroïdiennes. Ils sont en règle générale de très bon pronostic car d'évolution lente et découverts à un stade précoce. C'est le cas du microcancer papillaire de la thyroïde, défini par une taille de moins de 10 mm, dont les études autopsiques ont révélé qu'il pouvait concerner jusqu'à 36% des adultes [20].

Macroscopiquement, les carcinomes papillaires se présentent sous la forme de nodule blanchâtre infiltrant ou encapsulé.

Histologiquement, ils sont caractérisés par une architecture papillaire et définis par la reconnaissance de cellules tumorales aux noyaux clarifiés, rainurés, présentant des chevauchements, des inclusions. Il est volontiers multifocal, bilatéral, lymphophile [20].

De nombreux variants du cancer papillaire sont décrits. Les formes histologiques de moins bon pronostic sont les cancers papillaires oncocytaires, à cellules hautes, et sclérosants diffus plutôt juvéniles [20].

### **3.2 Carcinomes vésiculaires :**

Les cancers vésiculaires (ou folliculaires, dans la littérature anglo-saxonne) sont responsables de 10 à 15 % des cas de cancers thyroïdiens différenciés.

La malignité est affirmée par la présence d'invasion de la capsule tumorale et/ou l'existence d'embolies vasculaires ou lymphatiques. Ces critères ne peuvent être appréciés à l'examen cytologique, d'où les incertitudes dans leur reconnaissance préopératoire [20].

Sa diffusion se fait par voie hématogène (métastases pulmonaires, osseuses, cérébrales).

On distingue le carcinome vésiculaire encapsulé à invasion minimale du carcinome vésiculaire franchement invasif de pronostic plus réservé.

Certaines variétés histologiques sont de moins bon pronostic : les cancers vésiculaires moyennement ou peu différenciés, les cancers oncocytaires ou oxyphiles, les cancers insulaires . . . [20]

Les particularités du carcinome vésiculaire oncocytaire doivent être soulignées : il peut récidiver localement sur le mode ganglionnaire et donner des métastases viscérales, il est inaccessible au traitement radio-isotopique [20,48].

### **3.3 Carcinomes médullaires :**

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare qui se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine (CT). Le CMT représente 5-10 % des cancers de la thyroïde. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe aux alentours de 1-2 %. Il se présente sous deux formes [49] :

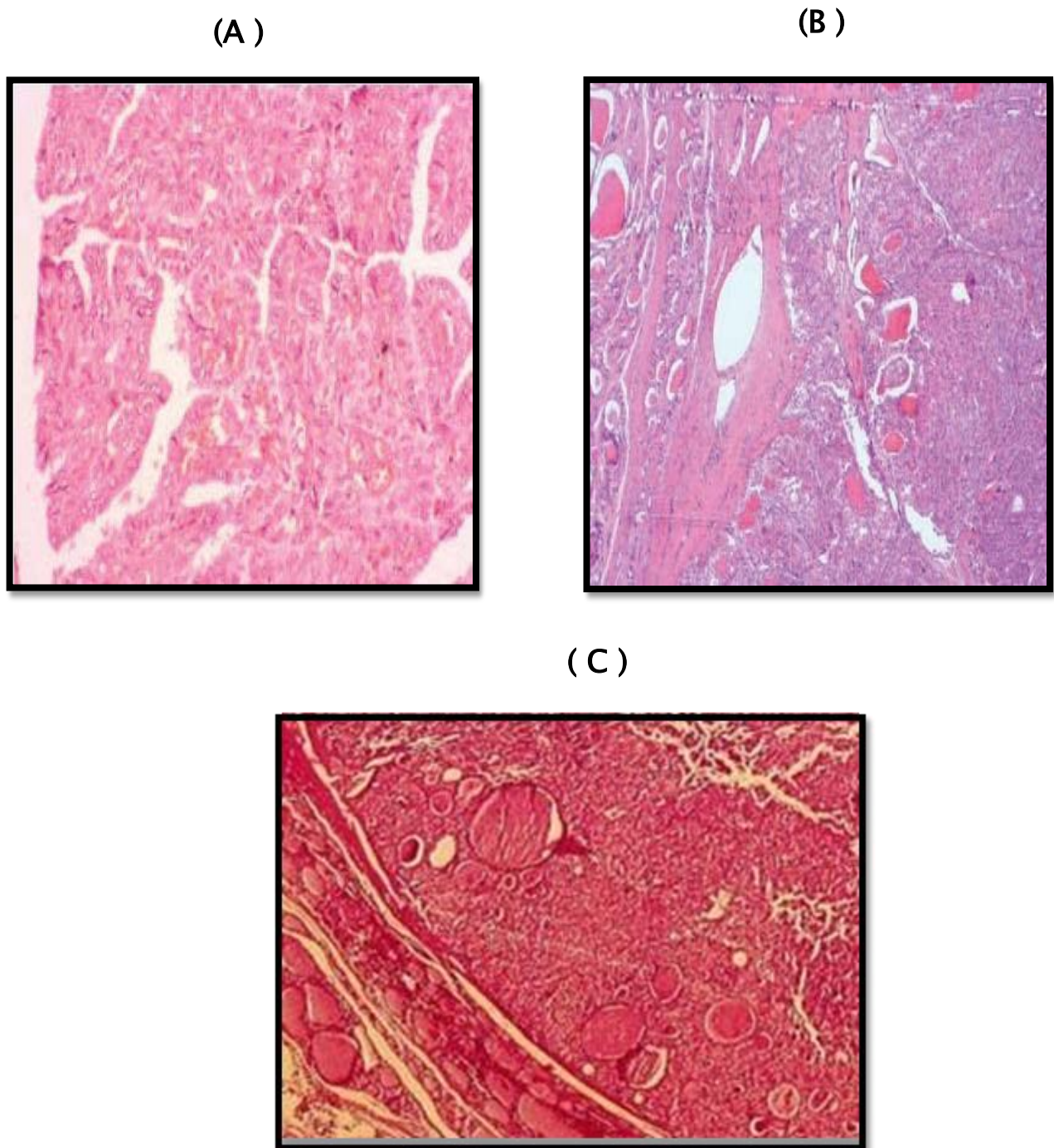
- Une forme sporadique dans la majorité des cas ;
- Une forme familiale dans près de 30-35 % des cas. Il s'intègre alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2.

Macroscopiquement, le CMT se présente sous forme de nodule ferme à l'union du 1/3 moyen et du 1/3 supérieur de la thyroïde, blanc jaunâtre, et bien limité mais non encapsulé.

Histologiquement, ils sont caractérisés par des architectures variables (travées, lobules, massifs, pseudo-papilles), mais ne se présentent jamais sous forme de vésicules car ces cancers ne dérivent pas des thyrocytes [50,51]. Ils sont définis par :

- Cellules rondes, fusiformes, polygonales, petites, grandes.
- Stroma abondant [52].
- Cytoplasme granuleux, éosinophile, clair.
- Noyau régulier, nucléole petit, mitoses rares, parfois les noyaux ont un aspect particulier avec une chromatine « mottée », une certaine basophilie. Il peut exister des cellules multi nucléées [51].
- Dépôts amyloïdes inconstants mais qui aident tout de même au diagnostic (25%) [52].
- Présence de quelques emboles lymphatiques.
- Les remaniements: nécrose et hémorragie sont rares. On ne retrouve, ni vésicules, ni papilles ; on aura plutôt une architecture de tumeur neuroendocrine [53] (Figure 29).

Nos résultats rejoignent les données de la littérature, avec une large prédominance des carcinomes papillaires qui représentent 94% des cas. Un microcarcinome a été retrouvé chez 10% des cas.



**Figure 34: Aspects microscopiques des cancers thyroïdiens papillaires (A),  
vésiculaires (B) et médullaires (C) [54, 55]**

## **IV. Facteurs pronostiques :**

### **1-Éléments de mauvais pronostic : [56]**

- **Liés au patient:**

- Age < 15 ans ou > 45 ans.
- Sexe masculin.
- ATCD familial de cancer thyroïdien.

- **Liés à la tumeur:**

- Taille > 4cm.
- Localisation bilatérale.
- Extension extra-capsulaire de la tumeur.
- Atypies nucléaires importantes, nécrose tumorale.
- Invasión vasculaire.
- Présence de ganglions cervicaux ou médiastinaux.
- Présence de métastases à distance.
- Absence de fixation ou fixation minimale de l'iode par la tumeur ou les métastases.

Dans notre série, aucun de ces facteurs pronostiques n'était associé à une maladie résiduelle.

### **2-Classifications pronostiques :**

#### **2.1. Classification TNM :**

Permet d'apprécier le pronostic global et de prédire de risque de décès.

➤ **T**

- pT1 : Tumeur ≤ 2 cm.
- pT2 : Tumeur 2-4 cm.

- pT3 : Tumeur > 4 cm ou invasion extrathyroïdienne minime (muscle, tissu adipeux périthyroïdien).
- pT4 :
  - ✓ pT4a : invasion macroscopique : tissu adipeux, larynx, trachée, œsophage, nerf laryngé.
  - ✓ pT4b : invasion du fascia prévertébral, des carotides, des vaisseaux du médiastin
- **N**
  - pN1a: Envahissement ganglionnaire du niveau VI (ganglions prétrachéaux, paratrachéaux, pré-laryngés).
  - pN1b: Autres envahissements ganglionnaires (latéro-cervical et /ou médiastin).
- **M**
  - M0: Absence de métastases à distance.
  - M1: Présence de métastases à distance.
- **R**
  - Rx: Résidu tumoral inconnu.
  - R0: Pas de résidu tumoral.
  - R1: Résidu tumoral microscopique.
  - R2: Résidu tumoral macroscopique.

La majorité de nos patients étaient classés T3 (53%) ou T1 (28%). Les métastases ganglionnaires étaient présentes chez 7% de nos patients et les métastases à distance chez 13% de nos patients.

2.2. Classification pronostique American joint committee on cancer (AJCC) :

Les facteurs pronostiques bien identifiés sont la taille de la tumeur, son degré d'extension, la présence d'adénopathies. Ils sont pris en compte dans la classification UJCC qui identifie quatre stades.

Si la survie des patients des stades I et II est peu différente de celle de la population générale, il n'en est pas de même des stades III et IV dont le pronostic est mauvais.

Parmi les facteurs pronostiques clairement identifiés, il faut également citer l'âge. Les patients âgés de moins de 45 ans sont, de ce fait, classés dans les tumeurs de stade I quelque soit le T et le N s'ils ne présentent pas de métastase à distance, tandis que les patients âgés de plus de 45 ans sont classés en stade I à IV (Tableau 14) [57].

**Tableau 14: Classification de American joint committee on cancer (AJCC) des cancers thyroïdiens différenciés**

	<45 ans	>45ans
STADE I	M0	T1, N0, M0
STADE II	M1	T2, N0, M0
STADE III	-	T3, N0, M0 T1-3, N1a, M0
STADE IV	-	T1-3, N1b, M0-1 T4, N0-1 ? M0-1

Les Cancers thyroïdiens différenciés restent des néoplasies de bon pronostic : survie à 10 ans entre 80 et 90%, 5 à 20% de récurrence locale ou régionale, 10 à 15% de métastases à distance et 9% de décès [48].

Les classifications pronostiques sont bien corrélées à la survie mais mal corrélée à la réponse thérapeutique.

Le pronostic vital des cancers thyroïdiens étant globalement bon, c'est finalement plutôt le risque de récurrence ou de maladie persistante qui sera le plus pertinent pour guider les décisions de traitement et de suivi à long terme de ces patients [58,59] d'où l'intérêt de la stratification du risque de récurrence.

### **3. Stratification du risque de récurrence :**

Dans le consensus français de prise en charge des cancers thyroïdiens, trois niveaux de risque ont été définis [60] :

- ❖ Groupe à très faible risque (tumeur de moins de 1 cm, unifocale, absence de ganglions et de métastases (T1  $\leq$  1 cm, N0 M0)) ;
- ❖ Groupe à faible risque (T1 > 1 cm à T2 N0 M0);
- ❖ Groupe à haut risque (T3-T4 ou N1 ou M1) et histologies défavorables.

Les groupes à très faible risque et à faible risque représentent 70-80 % des cas de cancers thyroïdiens et correspondent globalement aux stades I et II des cancers papillaires et vésiculaires à invasion minimale. La survie à 5 ans est de 100 %. Les patients à très faible risque ont une survie identique à celle de la population générale. Même au-delà de 20 ans de suivi, la mortalité liée au cancer thyroïdien dans ce groupe est limitée à 1-2 %. Le suivi prolongé pendant 10 à 30 ans se justifie par la possibilité de rechutes tardives.

Le groupe à haut risque correspond aux stades III et IV, et aux variants histologiques péjoratifs. Ce groupe représente 20 % des cancers thyroïdiens. Le risque de rechute est de 40-60 % et la mortalité spécifique à 10 ans est de 30-60 %.

Selon cette stratification 55% de nos patients était classés à haut risque.

## **V. Prise en charge thérapeutique :**

### **A- But :**

Proposer un traitement curatif permettant de réduire le risque de décès et de récurrences et en même temps d'éviter l'exposition inutile à des traitements invasifs.

### **B- Moyens thérapeutiques :**

- Chirurgie.
- Iradiothérapie.
- Trt hormonal freinateur et/ou substitutif.
- Radiothérapie externe.
- Chimiothérapie.
- Thérapie ciblée.

### **C- Indications et modalités :**

#### **1. Chirurgie :**

La chirurgie est le meilleur traitement curatif du cancer thyroïdien.

#### **1.1 Objectifs :**

- ✓ Eradiquer tout tissu tumoral macroscopique ;
- ✓ Limiter au maximum la morbidité du traitement et de la maladie ;
- ✓ Permettre un staging de la maladie ;
- ✓ Faciliter les traitements et la surveillance postopératoires ;
- ✓ Limiter le risque de récurrences.

Le geste chirurgical s'intègre dans la stratégie globale de prise en charge et son étendue conditionne la prise en charge ultérieure (totalisation par l'iode radioactif, traitement frénateur).

### **1.2 Etendue de la chirurgie :**

Les recommandations de la SFE 2007 [57] proposent :

- Si Le diagnostic de malignité est confirmé en pré ou per-opératoire : une thyroïdectomie totale.
- Si le diagnostic de malignité est différé et qu'une simple lobectomie ou loboisthmectomie a été réalisée, la totalisation de la thyroïdectomie reste l'option thérapeutique de choix. Néanmoins, on peut ne pas réintervenir si :
  - Tumeur infra-centimétrique, unique, sans extension tumorale dans le tissu péri-thyroïdien (pT1)
  - Chez les sujets jeunes (< 45 ans), pour pT1 de 10 à 20 mm, unifocales, l'absence de totalisation chirurgicale peut se discuter sous réserve de:
    - Pas d'anomalie thyroïdienne dans le lobe controlatéral ;
    - Absence de suspicion d'atteinte GG à l'échographie ;
    - Surveillance prolongée possible.

L'ATA dans ces recommandations de 2015 [61] a élargi les indications de la chirurgie partielle et propose si :

- Tumeur > 4 cm ou T4 ou N1 ou M1 : une thyroïdectomie totale ;
- Tumeur entre 1 et 4 cm et N0 clinique : thyroïdectomie totale ou partielle ;
- Tumeur < 1 cm sans extension extrathyroïdienne et N0 unifocale, sans ATCD d'irradiation cervicale ni ATCD familiaux de cancers thyroïdiens : lobectomie sauf indication claires à une thyroïdectomie totale.

Dans notre série, 81% des patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale en 1 ou 2 temps.

Cette attitude est expliquée par les nombreux avantages de la thyroïdectomie totale par rapport à la chirurgie partielle [62] :

- Un plus faible taux de récurrences locales [21, 63, 64] ;
- Une meilleure survie démontrée pour les cancers de taille supérieure à 1,5 cm [65] ;
- Une fréquence de la multifocalité des cancers (20 à 80 %), ces foyers souvent microscopiques [64] ;
- La totalisation par le radio-iodé possible et facilement obtenue permettant une scintigraphie sur dose thérapeutique ;
- Un suivi fiable grâce au dosage de la thyroglobuline plus sensible quand la thyroïdectomie a été totale, facilitant le diagnostic de récurrence ou de métastase au cours du suivi.

### 1.3 Curages ganglionnaires :

Le cancer thyroïdien papillaire se caractérise par la fréquence des envahissements ganglionnaires, retrouvés après examen microscopique dans plus de 50 % des cas mais de peu d'influence sur la survie des patients. Ce paradoxe explique l'absence de consensus sur le traitement des aires ganglionnaires et la possibilité d'attitudes très différentes en particulier en ce qui concerne les curages prophylactiques [57].

Lorsque des adénopathies cervicales suspectes sont mises en évidence en pré opératoire ou en cours d'intervention, il existe un consensus pour recommander la réalisation d'un curage (jugulo-carotidien, récurrentiel...) associé à la thyroïdectomie.

Le curage comportera, au minimum, un curage central éventuellement complété par un curage latéral, homolatéral ou bilatéral selon les données du bilan et de l'exploration per opératoire. Le picking n'est pas recommandé.

Il n'y a pas en revanche de consensus sur l'intérêt d'un curage prophylactique, en l'absence d'adénopathie suspecte identifiée lors du bilan pré opératoire.

Son principal intérêt est de permettre un staging précis de la maladie, utile pour guider les indications de traitement complémentaire (iode radioactif) et préciser les modalités de surveillance.

L'ATA dans ses recommandation de 2015 propose un curage ganglionnaire central prophylactique si carcinome papillaire classé T3 ou T4 N0 clinique ou si N1b clinique ou si intérêt pour la prise en charge ultérieure [61].

En revanche, le curage ganglionnaire prophylactique n'est pas indiqué si tumeur classée T1, T2, N0 clinique, et dans les carcinomes vésiculaires [61].

En cas de ré-intervention pour totalisation après loboisthmectomie, les indications de curage sont les mêmes que pour une chirurgie initiale mais l'abord itératif de la loge thyroïdienne initialement disséquée, expose à une morbidité récurrentielle et parathyroïdienne plus élevée. Dans ce cas les indications doivent être soigneusement précisées en fonction du rapport bénéfice risque [61].

La chirurgie ganglionnaire du cancer papillaire de la thyroïde est débattue depuis longtemps et varie d'un continent à l'autre. En Europe, Amérique du nord et en Australie, la réalisation du curage central n'est habituellement réservée qu'aux patients présentant des adénopathies suspectes ou manifestation pathologiques mises en évidence en pré ou peropératoire (curage thérapeutique). Cette attitude s'oppose à ce qui est réalisé en Asie, en particulier au Japon, où le curage représente un rôle central (en absence d'iode radioactif postopératoire) [21].

Dans notre série, le curage ganglionnaire a été réalisé chez 6 patients 4 ont bénéficié d'un curage ganglionnaire récurrentiel homolatéral à la lésion ainsi qu'un curage jugulo-carotidien homolatéral (soit 7%), un patient a bénéficié d'un curage ganglionnaire récurrentiel homolatéral seul, et un autre a bénéficié d'un curage ganglionnaire jugulo-carotidien homolatéral seul.

#### 1.4 Complications de la chirurgie:

En peropératoire, les accidents sont exceptionnels et habituellement facilement reconnus (plaies de la trachée ou de l'œsophage).

En postopératoire immédiat peut survenir un hématome cervical compressif imposant une évacuation de l'hématome sous anesthésie générale. La surveillance d'un opéré doit être rigoureuse dans les premières 24 heures.

Deux complications dominent les suites opératoires des thyroïdectomies pour cancer : les paralysies récurrentielles et les hypoparathyroïdies compliquant environ 3 à 5 % des thyroïdectomies totales pour cancer [66-68].

La survenue de ces complications est directement corrélée à l'étendue de la thyroïdectomie et du curage ganglionnaire et à l'expérience du chirurgien [66-68].

##### a-Paralysies récurrentielles :

Si l'on supprime les paralysies secondaires au sacrifice d'un récurrent envahi par la tumeur, les paralysies récurrentielles surviennent dans moins de 3 % des cas, seules la moitié d'entre elles étant définitives [68].

Une atteinte du nerf récurrent ou nerf laryngé inférieur est responsable d'une dysphonie d'intensité variable, avec typiquement une voix bitonale, une dyspnée laryngée à l'effort et parfois des fausses routes à l'ingestion des aliments, en particulier liquides. Elle peut être plus rarement totalement asymptomatique, justifiant la réalisation systématique d'un examen des cordes vocales avant toute

réintervention en chirurgie thyroïdienne que ce soit pour une totalisation chirurgicale de la thyroïdectomie ou pour l'exérèse d'une récurrence locale surtout lorsqu'elle est située dans le compartiment central, c'est-à-dire en prétrachéal et latérotrachéal.

En cas de survenue d'une paralysie d'une corde vocale alors que préexistait une paralysie récurrentielle controlatérale asymptomatique et non diagnostiquée, on aboutit à une paralysie des deux cordes vocales de pronostic fonctionnel défavorable et pouvant nécessiter en urgence une cordotomie postérieure, aryténoïdectomie au laser CO2 voire une trachéotomie pour insuffisance respiratoire aiguë [68].

Dans notre étude, on a noté la survenue d'une dyspnée laryngée chez 3 patients (soit 6%) nécessitant une trachéotomie

#### b- Hypoparathyroïdies :

Les hypoparathyroïdies ne peuvent survenir que si l'exérèse thyroïdienne a été bilatérale.

Si les hypocalcémies (définies par une calcémie inférieure à 2 mmol/L symptomatique) sont relativement fréquentes, leur caractère définitif, qui se juge 3 mois après l'intervention par la nécessité de prendre plus de 1 g/j de calcium per os et/ou des dérivés hydroxylés de la vitamine D (comme l'alfa-calcidol), est beaucoup plus rare, de l'ordre de 3 à 7 %.

Ce risque a pu justifier, chez certains chirurgiens, une restriction importante des indications de thyroïdectomies totales ou quasi totales. [67, 68]

Dans notre étude, on a noté un seul cas d'hypocalcémie transitoire avec des crises de tétanie dans les jours suivant l'intervention, et qui a bien évolué sous apport calcique.

## **2. Totalisation isotopique :**

### **2.1. Objectifs :**

Le traitement par l'iode 131, en détruisant toute cellule thyroïdienne fonctionnelle, normale ou cancéreuse, peut avoir plusieurs objectifs :

- celui de traiter d'éventuels résidus du cancer thyroïdien, c'est alors un traitement curatif.
- celui d'un traitement adjuvant des patients sans maladie résiduelle connue, mais à haut risque de récurrence.
- celui de détruire le tissu thyroïdien normal, traitement à visée ablatif, afin d'améliorer la sensibilité du suivi ultérieur, notamment du dosage de thyroglobuline.
- Enfin, il permet de réaliser un bilan d'extension complet, via la scintigraphie corps entier réalisée 2 à 7 jours après la dose d'iode. Cet examen ayant une grande sensibilité dans la mise en évidence d'une maladie résiduelle, notamment des foyers ganglionnaires. [69,70]

### **2.2 Modalités:**

Il est nécessaire d'éviter toute surcharge iodée alimentaire et/ou médicamenteuse dans les deux semaines précédant l'administration d'iode radioactif.

La stimulation des thyrocytes se fait par sevrage ou par TSH recombinante humaine (rh TSH) qui a une AMM européenne pour la totalisation isotopique des formes de bon pronostic (pT1-T2, N0-N1). La préparation par sevrage doit assurer un taux de TSH > 30 mU/L.

#### ❖ **Activité administrée d'iode 131 :**

La SFE 2007 recommande pour les patients à haut risque de récurrence, l'administration d'au moins 100 mCi, après sevrage. Pour les patients à faible risque, si l'irathérapie est indiquée, une activité de 30 mCi sera administrée après rhTSH.

Une méta-analyse récente regroupant 2500 patients[71] et deux études prospectives [72,73] ont cherché à comparer l'efficacité d'une dose d'iode faible de 30 mCi et d'une dose forte de 100 mCi en traitement initial chez des patients à risque faible ou modéré. Il n'a pas été retrouvé de différence de réponse entre ces doses, quelle que soit la modalité d'administration (après sevrage en hormones thyroïdiennes ou après rh-TSH). En revanche, une durée d'hospitalisation en secteur protégé plus longue et des effets secondaires plus fréquents étaient observés en cas de forte dose.

Les essais conduits par Schlumberger et al. [72] et par Mallick et al. [73] ont également étudié chez les patients à risque faible à modéré l'impact de la préparation avant IRA thérapie : rh-TSH vs sevrage en hormones thyroïdiennes. Là encore, aucun bénéfice n'a pu être mis en évidence dans le groupe sevrage en hormones thyroïdiennes, quelle que soit l'activité administrée (30 ou 100 mCi), alors que cette modalité est associée à une altération notable de la qualité de vie liée à l'hypothyroïdie.

À la lumière de ces nouvelles données l'ATA recommande [61]:

- Pour les patients à faible risque, si un traitement ablatif est décidé, l'activité recommandée est de 30 mCi après stimulation par rh-TSH, y compris pour les patients N1 de faible risque.
- Pour les patients à risque intermédiaire, il faut envisager une activité de 30 à 150 mCi, et la préparation peut être faite par rh-TSH.
- Enfin chez les patients à haut risque, la stimulation doit toujours être faite par sevrage en hormones thyroïdiennes et l'activité recommandée est entre 100 et 200 mCi [74].

Dans notre série, 58% des patients ont reçu une dose de 100mCi, et 19% ont reçu une dose de 30mCi.

### 2.3 Indications :

La totalisation isotopique n'est pas systématique. Elle est indiquée après thyroïdectomie totale ou quasi-totale, chaque fois que l'âge du patient, l'extension de la tumeur appréciée par la classification pTNM, le type histologique et/ou la multifocalité font craindre une maladie résiduelle post opératoire, une extension à distance ou un risque d'évolution ultérieure.

Les indications de la totalisation isotopique sont fonction du niveau de risque du patient. Selon la SFE 2007 [57] :

- Chez les patients à très faible risque évolutif, l'irathérapie n'a pas de bénéfice démontré, et n'est donc pas indiqué.
- Chez les patients à haut risque évolutif, le traitement par l'iode 131 diminue le risque de récurrence, facilite la détection précoce des foyers tumoraux résiduels, et pourrait diminuer la mortalité liée au cancer.
- Dans les autres cas les bénéfices de l'iode radioactif ne sont pas démontrés, l'indication d'irathérapie n'est pas consensuelle, de même l'activité à administrer et la méthode de stimulation la plus adaptée ne sont pas définies. Elles se discutent en RCP.

L'indication de l'irathérapie est également en fonction du niveau de risque dans les recommandations de l'ATA 2015 [61,75] ainsi pour :

- Les patients à faible risque de récurrence : l'irathérapie n'est pas indiquée.
- Les patient à risque intermédiaire : une irathérapie à visée adjuvante doit être envisagée après RCP notamment pour les patients T3 du fait d'une extension extra-thyroïdienne microscopique et N1.
- Les patients à haut risque : une irathérapie est systématiquement indiqué à visée curative.

## **2.4 Effets secondaires :**

Les effets secondaires sont rares : [66, 77, 78]

- ❖ Aggravation d'une maladie ulcéreuse ou d'une gastrite ;
- ❖ Irradiation du tube digestif en cas de diverticule œsophagien ;
- ❖ Sécheresse durable de la bouche secondaire à l'irradiation des glandes salivaires
- ❖ Diminution de la sécrétion des larmes secondaire à l'irradiation des glandes lacrymales ou, au contraire, en cas de traitements à très fortes activités, larmolement persistant par sténose radio-induite du canal lacrymal ;
- ❖ Aménorrhée transitoire avec élévation transitoire de follicle stimulating hormone (FSH) et luteinizing hormone (LH) ;
- ❖ Risque exceptionnel de cancers et de leucémie radio-induite. Ce faible risque s'élève chez les patients ayant reçu de multiples traitements par l'iode radioactif.

## **3. Hormonothérapie thyroïdienne :**

L'hormonothérapie thyroïdienne s'impose pour tous les patients opérés d'un cancer thyroïdien quelle qu'ait été l'ampleur de l'exérèse, qu'il y ait eu ou non un traitement radio-isotopique complémentaire.

Le traitement hormonal a pour intention d'assurer les besoins en hormones thyroïdiennes et/ou d'obtenir un freinage de l'éventuel tissu cancéreux résiduel, persistant en dépit de la chirurgie et de l'administration d'iode 131.

La lévothyroxine (LT4) constitue le traitement le plus commun, le plus commode et le plus logique. Sa longue demi-vie (6 à 8 jours) assure une grande stabilité des concentrations de T4 et de TSH, autorisant la prise unique quotidienne.

Les doses utilisées pour la lévothyroxine sont de l'ordre de 2 à 2,5 µg/kg/j en traitement frénateur, de 1,6 à 2 µg/kg/j en traitement substitutif.

Les objectifs de la TSH $\mu$ s sont en fonction du niveau de risque de récurrence. Ainsi, la SFE 2007 [57] recommande au décours de la chirurgie une hormonothérapie initiale pour amener la TSH :

- À une valeur proche de la limite inférieure des normes (entre 0,1 et 0,5 mU/l) en cas de cancers de bon pronostic (T1 et 2, N0-Nx, M0, épithéliomas papillaires ou vésiculaires bien différenciés) ;
- À une valeur inférieure ou égale à 0,1 mU/l en cas de cancers de moins bon pronostic (T3 et 4), extension ganglionnaire, métastase à distance, histologie défavorable.

À distance de l'éventuel traitement radio-isotopique, après échographie cervicale, évaluation de la Tg sous TSH recombinante entre le 6<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois:

- Chez les patients en rémission et à faible risque de récurrence, la TSH peut être maintenue dans les normes : TSH = 0,3 à 2 mU/l ;
- Chez les patients en rémission mais ayant un cancer de moins bon pronostic, maintenir une hormonothérapie à une valeur proche de la limite inférieure des normes (0,1 à 0,5 mU/l) durant 5 à 10 ans ;
- Chez les patients non guéris, la TSH est à maintenir en permanence à une valeur inférieure à 0,1 mU/l. L'ATA 2015 recommande des objectifs de la TSH adaptés à la réponse au traitement et au risque du traitement frénateur [61].
- Au décours du traitement initial :
  - Chez les patients à faible risque :
    - ✓ Si Tg sous traitement frénateur est < 0,2 ng/ml maintien d'une TSH $\mu$ s entre 0,5 et 2 mU/l ;
    - ✓ Si Tg sous traitement frénateur est  $\geq$  0,2 ng/ml maintien d'une TSH $\mu$ s entre 0,1 et 0,5 mU/l.

- Chez patients à risque intermédiaire : maintien d'une TSH $\mu$ s entre 0,1 et 0,5 mU/l.
- Chez les patients à haut risque : maintien d'une TSH $\mu$ s < 0,1 mU/l.
- Ultérieurement les objectifs de la TSH $\mu$ s seront adaptés à la réponse au traitement et aux risques du traitement frénateur (tableau 15).

L'hormonothérapie a été prescrite chez tous les patients opérés de notre série à vie et à des doses frénatrices de la TSH ce qui concorde avec les données de la littérature.

**Tableau 15: Objectifs de la TSHus pour une hormonothérapie thyroïdienne à long terme selon ATA 2015 [61]**

Risque du freinage	Objectifs de la TSHus			
	Réponse Excellente	Réponse Intermédiaire	Réponse biochimique incomplète	Réponse morphologique incomplète
Pas de risque	0.5-2 mU/l	0.1-0.5 mU/l	<0.1 mU/l	<0.1 mU/l
Ménopause	0.5-2 mU/l	0.1-0.5 mU/l	0.1-0.5 mU/l	<0.1 mU/l
Tachycardie	0.5-2 mU/l	0.1-0.5 mU/l	0.1-0.5 mU/l	<0.1 mU/l
Ostéopénie	0.5-2 mU/l	0.1-0.5 mU/l	0.1-0.5 mU/l	<0.1 mU/l
Age >60 ans	0.5-2 mU/l	0.5-2 mU/l	0.1-0.5 mU/l	<0.1 mU/l
Ostéoporose	0.5-2 mU/l	0.5-2 mU/l	0.1-0.5 mU/l	<0.1 mU/l
Fibrillation auriculaire	0.5-2 mU/l	0.5-2 mU/l	0.5-2 mU/l	0.1-0.5 mU/l

#### **4. Radiothérapie externe :**

La radiothérapie externe a peu d'indications dans le traitement du cancer thyroïdien différencié car il est très radiorésistant.

La radiothérapie est utilisée dans les cas suivants [66,79, 80] :

- Après chirurgie d'une récurrence locale survenant volontiers chez le sujet âgé. Il s'agit souvent de tumeur peu différenciée, invasive et ne fixant pas l'iode. Dans ces cas, la radiothérapie contribue au contrôle local de la tumeur. La survie est médiocre, aggravée par la survenue de métastases à distance.
- En cas de carcinome anaplasique.
- Pour le traitement de métastases osseuses inopérables, seule ou en complément du radio-iode (avec le but de totaliser une dose d'au moins 80 Gy).
- Pour le traitement antalgique des métastases osseuses douloureuses (par microfractures).

#### **5. Chimiothérapie :**

La chimiothérapie est proposée chez les patients présentant un cancer anaplasique ou des métastases à distance de cancers peu différenciés [81].

Aucun patient de notre série n'a bénéficié de radiothérapie, ni de chimiothérapie.

#### **6. Thérapie ciblée :**

Récemment, la compréhension de la biologie moléculaire a permis le développement de nouvelles thérapies ciblées inhibant les différentes voies de signalisation impliquées dans l'oncogenèse, ce qui a permis de changer le pronostic d'un cancer ayant peu d'options thérapeutiques.

Le sorafénib, cabozantinib et vandétanib sont les trois molécules ayant l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement des carcinomes thyroïdiens différenciés après échec de l'irathérapie [70,82].

## VI. Suivi :

### A. L'objectif du suivi est de :

- Dépister les récurrences.
- Adapter le traitement freinateur au risque.
- Apprécier l'efficacité de la chirurgie/ irathérapie.
- Apprécier la tolérance des différents traitements.

### B. Moyens du suivi : [57]

#### 1. Examen clinique :

Comporte une palpation attentive du cou pour dépister une récurrence dans la loge de thyroïdectomie ou la présence d'adénopathies cervicales, et l'évaluation de la tolérance du traitement hormonal freinateur, surtout sur le plan cardiaque.

#### 2. Surveillance biologique :

La surveillance biologique est basée tous les 6 à 12 mois sur la mesure de la TSH, de la thyroglobuline, validée par la recherche des anticorps anti-thyroglobuline. Il s'agit d'un marqueur sensible et spécifique dont le taux mesuré reflète principalement la différenciation du tissu tumoral, la masse de tissu thyroïdien et le degré de stimulation des récepteurs de la TSH. Après thyroïdectomie totale et l'irathérapie à l'iode 131, la Tg doit devenir indétectable.

Le seuil de positivité de la Tg au-delà duquel une maladie résiduelle doit être suspectée, est ordinairement de l'ordre de 1 ng/mL.

Cependant il faut différencier 2 seuils de TG : le premier correspondant simplement à la valeur à partir de laquelle la Tg sous stimulation peut être considérée comme détectable (1 ng/ml) alors que le deuxième témoignerait d'une authentique maladie récidivante ou persistante justifiant des explorations complémentaires et un traitement.

Ce deuxième seuil dit « d'intervention » est à fixer dans chaque centre (seuil institutionnel de l'ordre de 10 ng/ml après sevrage et de 5 à 7 ng/ml sous rhTSH).

Dans notre série la thyroglobuline a été dosée chez 41 patients.

### **3. L'échographie cervicale :**

Permet de repérer les récurrences locales et loco-régionales dans le lit de thyroïdectomie et les aires ganglionnaires cervicales.

### **4. La cytoponction et dosage de TG in situ: En cas de ganglion suspect à l'échographie :**

Permet d'affirmer le diagnostic de métastases ganglionnaires si mise en évidence de cellules d'origine thyroïdiennes et/ou si le taux de TG sur liquide de rinçage est  $> 10$  ng/ml [57].

### **5. Scintigraphie diagnostique à l'iode 131 :**

Est réalisée si patients à risque élevé de récurrence ou si la scintigraphie corporelle totale post-irathérapie est peu informative (fixation élevée dans les reliquats thyroïdiens) ou ayant montré des foyers de fixation suspects ou en cas de persistance d'AC anti-thyroglobuline [57].

### **6. Tomographie par émission de positons (TEP) :**

TEP est recommandée après un traitement initial à visée diagnostique et pronostique si augmentation confirmée et significative de la TG et scintigraphie après dose traceuse ou thérapeutique iode 131 est négative [57].

Son intérêt est discuté à visée pronostique si métastases d'emblée fixant ou non l'iode 131 ou si augmentation de la TG quels que soient les résultats de la scintigraphie après dose traceuse ou thérapeutique d'iode 131.

## **C. Déroulement du suivi :**

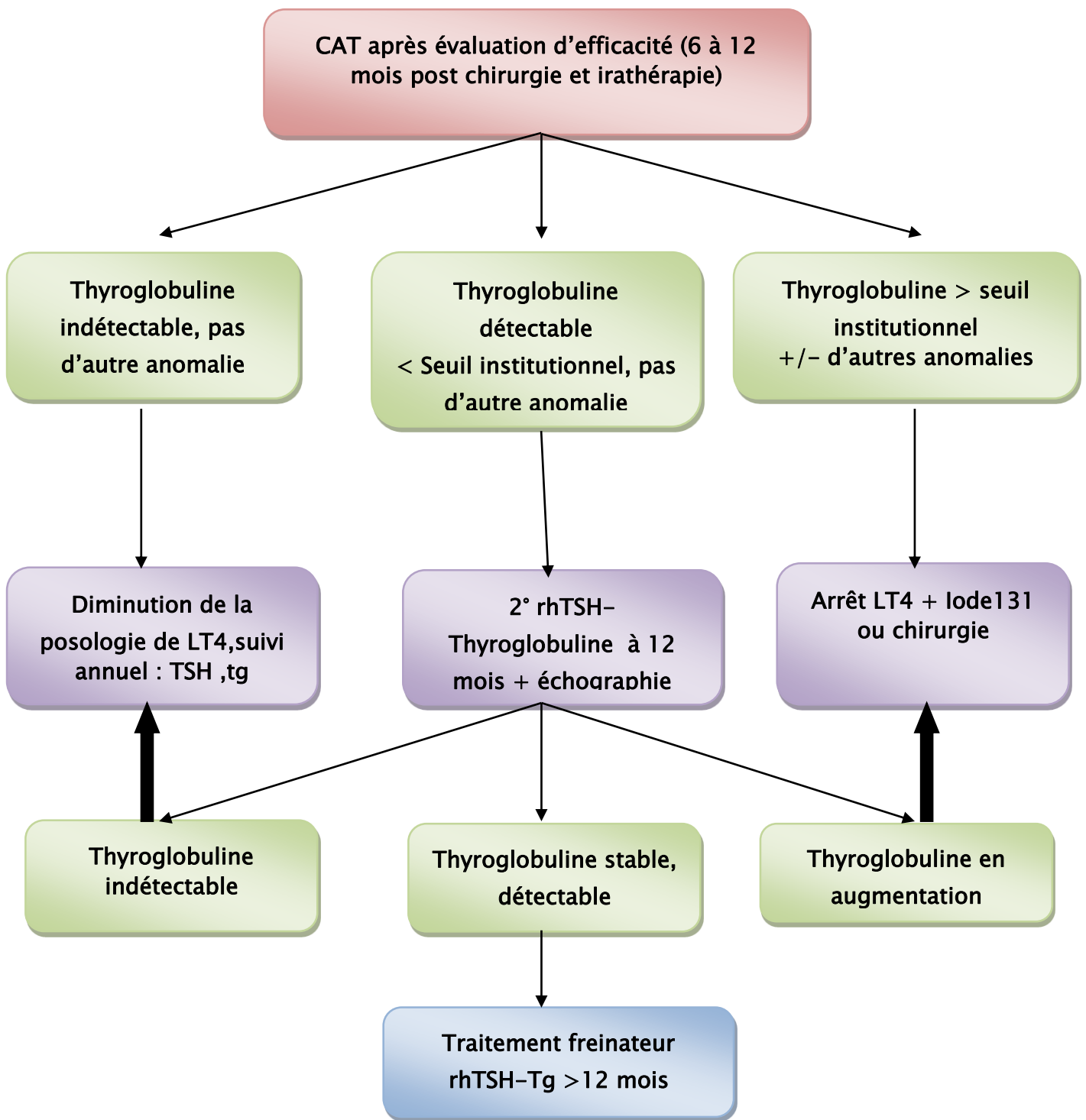
### **1. Suivi à court terme**

#### **1.1. Patients traités par chirurgie seule :**

Le suivi repose sur la clinique et le dosage de la Tg sérique pendant le traitement par LT4 et sur l'échographie cervicale. Initialement, la surveillance clinique est pratiquée avec un rythme mensuel pendant 3 mois, semestrielle pendant 2 ans puis elle devient annuelle.

#### **1.2. Patients traités par thyroïdectomie totale et iode radioactif :**

La stratégie est résumée dans l'arbre décisionnel ci-après (Figure 30) :



**Figure 35: Protocole de suivi à court terme après un traitement initial associant une thyroïdectomie totale et iode radioactif [57]**

## 2. Suivi à long-terme :

Le suivi doit être maintenu à vie [57] :

- ❖ Chez les patients à faible risque sans évidence de maladie au contrôle à 9-12 mois dont la dose de LT4 est diminuée.
- ❖ Chez les patients considérés initialement à risque élevé, il semble plus prudent de maintenir la TSH sérique à un niveau bas pendant quelques années. Même chez ces patients, le risque de rechute est faible lorsqu'il n'y a pas d'évidence de maladie après quelques années, et ils peuvent être alors reclassés comme étant à faible risque.

Ce suivi comporte [57]:

- ✓ Un dosage de la TSH et la Tg sous LT4 avec examen clinique, à un rythme annuel, à condition qu'il n'y ait pas d'évidence de maladie.
- ✓ Le dosage de la Tg après stimulation /rhTSH à 3-5 ans.
- ✓ L'échographie cervicale dont le rythme est en fonction du taux de la Tg et le risque de rechute.

Une étude a été réalisée à Rabat sur 35 patients porteurs du cancer différencié de la thyroïde, ils ont noté trois cas de récidives ganglionnaires justifiant la répétition de cures d'irathérapie. Le taux de récidives n'a donc pas dépassé 8,5% des cas estimé sur une période moyenne de 4 ans [93].

La surveillance des patients présentant un cancer thyroïdien différencié a été effectuée chez 86% de nos patients, les autres étant perdus de vue. Aucun décès n'a été rapporté dans notre série. Nos résultats rejoignent les données de la littérature en terme de pronostic favorable des cancers thyroïdiens différenciés.

## **VII. Complications évolutives :**

### **1. Récidives locorégionales :**

Les récurrences locorégionales surviennent chez 5 à 27 % des patients porteurs d'un cancer thyroïdien différencié.

Ces récurrences sont localisées le plus souvent dans les ganglions cervicaux (chaînes récurrentielles et/ou jugulocarotidiennes) (60–75 % des cas), dans le lit thyroïdien dans 20 % des cas et au niveau de la trachée ou des muscles environnants dans 5 % des cas. Ces rechutes surviennent en moyenne dans les 5 à 10 premières années du suivi. Il faut distinguer les récurrences ganglionnaires du sujet jeune, de survenue précoce et qui sont généralement de pronostic favorable [85].

Parmi nos patients, un seul d'entre eux a présenté une récurrence ganglionnaire soit un taux de 2% comparables aux chiffres décrits dans la littérature et il a bénéficié d'un curage ganglionnaire jugulo-carotidien bilatéral. Le diagnostic de récurrence ganglionnaire a été posé face à un faisceau d'arguments cliniques, échographiques et surtout par une élévation de la thyroglobuline lors du suivi à long terme.

## **2. Métastases à distance :**

Elles peuvent être inaugurales, révélatrices du cancer ou survenir plus de 10 ans après la tumeur initiale, justifiant un suivi très prolongé de ces patients.

Les métastases à distance peuvent être révélées par des douleurs, des signes neurologiques ou devant une anomalie radiologique. Le principal point d'appel est une élévation du taux sérique de thyroglobuline [83–85].

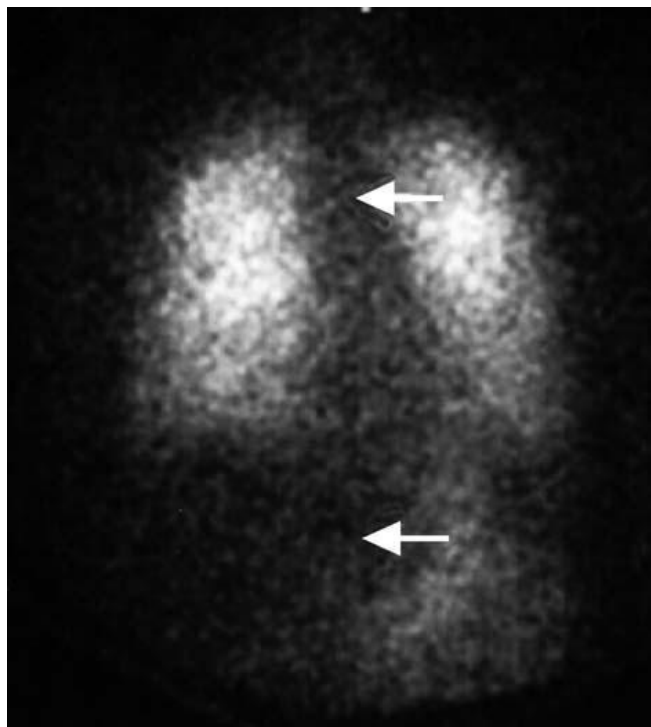
Elles sont souvent multiples et siègent essentiellement au niveau des poumons et du squelette. L'atteinte osseuse concerne, par ordre de fréquence décroissante, le rachis, le bassin, la ceinture scapulaire, le crâne, le sternum. D'autres localisations métastatiques sont possibles : hépatiques, cutanées, cérébrales [83–85].

Les métastases pulmonaires (Figure 31) sont plus fréquentes en cas de cancer papillaire, alors que les métastases osseuses (Figure 32) sont plus fréquentes dans les cas de cancer vésiculaire du sujet âgé [83–85].

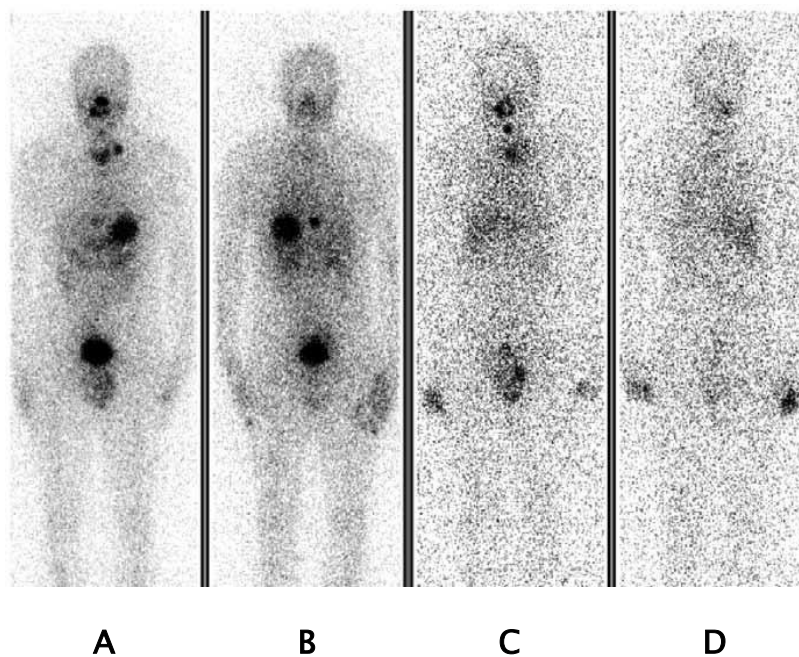
Les cancers papillaires et vésiculaires possèdent des modes de dissémination différents. En effet, les cancers papillaires possèdent un fort tropisme pour les lymphatiques. Dans la littérature, les métastases ganglionnaires sont présentes dans 50% des cas et leur fréquence augmente avec la taille de la tumeur thyroïdienne.

Une étude réalisée au sein du CHU HASSAN II FES à propos de 70 cas métastatiques a montré 40 % de métastases osseuses, 31,4 % pulmonaires, 14,3 % ganglionnaires et autres 9,9 % [94].

Nos résultats rejoignent la littérature, 13% de nos patients présentaient des métastases pulmonaires et osseuses (rachis, humérus droit) avec un seul cas d'atteinte hépatique.



**Figure 36: Métastases pulmonaires: Fixation bilatérale et intense de l'iode 131 au niveau des deux champs pulmonaires [1]**



**Figure 37: Métastases osseuses d'un cancer thyroïdien [86]**

## **VIII. Prise en charge des récurrences :**

Trois paramètres pronostiques prédisent la survie au stade de rechutes (récurrences locorégionales et métastases) : le volume tumoral, la différenciation histologique et l'âge. À ces trois paramètres il faut ajouter : la localisation tumorale qui conditionne les possibilités d'une exérèse chirurgicale et la fixation de l'iode 131 qui permet le traitement radio-métabolique [57].

Les rechutes locales peuvent concerner la loge thyroïdienne, les ganglions cervicaux voire médiastinaux, parfois l'axe trachéal. Les métastases à distance intéressent prioritairement le parenchyme pulmonaire sous la forme de miliaire ou de nodules, le squelette axial et les os longs, plus rarement le parenchyme cérébral et hépatique.

Les récurrences locorégionales peuvent bénéficier d'un nouveau traitement chirurgical dans 60 % des cas. Une radiothérapie externe cervicale ou cervico-médiastinale est à envisager en cas de résidu tumoral inextirpable, ne captant pas l'iode et visible en TEP-FDG [20].

Les métastases pulmonaires peuvent continuer à répondre au traitement radio-métabolique à l'iode 131 dans 30 à 50 % des cas, surtout quand elles surviennent chez des sujets jeunes avec un faible volume tumoral à traiter [20].

D'autres approches thérapeutiques sont discutées cas par cas :

- Irradiation externe à but antalgique ou de contrôle tumoral
- Métastasectomie pulmonaire ou osseuse
- Chirurgie de stabilisation vertébrale
- Cimentoplastie
- Chimiothérapie, inclusion dans des essais thérapeutiques.

Ces stratégies doivent être débattues en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) [20].

Des rémissions peuvent être obtenues dans environ 60 % des cas de récurrences cervicales et 30 % des cas de métastases à distance. Ces rémissions sont d'autant plus complètes que les masses tumorales sont petites. D'où l'importance de la prise en charge initiale du cancer différencié au niveau locorégional et de la surveillance après cette prise en charge initiale pour la détection précoce des récurrences cervicales et des métastases [57].

Aucune récurrence après déclaration de la rémission n'a été notée dans notre série.

## **IX. Prise en charge des formes avancées de cancers thyroïdiens : les cancers réfractaires**

Moins de 10 % des patients atteints de cancer thyroïdien différencié présentent des métastases à distance, cependant ces formes agressives font la gravité des cancers thyroïdiens [87,88].

Le traitement de la maladie métastatique repose sur le traitement freinateur par L-thyroxine, les traitements locaux des métastases symptomatiques ou menaçantes et l'IRA thérapie qui constitue le traitement systémique de choix [87].

Néanmoins au terme de l'IRA thérapie deux tiers des patients auront une maladie persistante ou évolutive, et seront considérés comme réfractaires [87-89].

Le caractère fixant et sensible à l'iode 131 des métastases est un facteur pronostic majeur de ces cancers avancés, puisque directement associé au taux de survie des patients : Durante et al. ont retrouvé sur une série de 444 patients une survie à 10 ans de 92 % chez les patients sensibles à l'iode, contre 29 % chez les patients fixant l'iode mais non guéris à l'issue de l'irathérapie et seulement 10 % chez les patients ne fixant pas l'iode [89].

On parle de cancer réfractaire à l'I131 dans plusieurs cas [74,87, 88, 90] :

- En présence de métastases d'emblée non fixantes ;
- De lésions iodo-fixantes évoluant malgré le traitement par l'irathérapie ;
- De lésions perdant leur capacité à fixer l'iode ;
- De l'association de lésions fixantes et non fixantes ;
- En raison d'une maladie métastatique persistante à l'issue d'un traitement cumulant une dose d'I131 supérieure à 600 mCi.

Depuis plusieurs années, l'oncologie thyroïdienne a connu d'immenses progrès dans le traitement des cancers thyroïdiens graves évolutifs avec l'avènement des anti-angiogéniques.

En ce sens, plusieurs thérapies ciblées ont maintenant l'AMM dans la prise en charge des cancers thyroïdiens de souche folliculaire métastatique réfractaire à l'iode et dans le traitement des cancers médullaires thyroïdiens évolutifs (sorafenib, lenvatinib et vandétanib notamment) [91].

Cependant, il s'agit de traitements lourds avec des effets secondaires potentiellement graves et altérants très souvent la qualité de vie des patients. En conséquence, il est impératif au préalable de bien évaluer le profil évolutif de ces tumeurs pour introduire ce type de traitements généraux contraignants au moment opportun.

Enfin, de façon plus récente, avec l'essor de la biologie moléculaire, les profils mutationnels de ces tumeurs sont maintenant bien connus et facilement réalisables permettant de plus en plus un traitement adapté individualisé en fonction des mutations retrouvées. Même si le coût de ces recherches reste important, elles sont maintenant indispensables et peuvent apporter un réel bénéfice dans les formes graves échappant aux anti-angiogéniques classiques [91].

Aucun de nos patients n'a présenté une maladie métastatique classée comme réfractaire.

## **X. Prévention :**

Les radiations ionisantes représentent le principal facteur de risque des cancers thyroïdiens, en particulier chez l'enfant, d'où l'intérêt de minimiser cette exposition quand c'est possible.

La prévalence accrue du cancer de la thyroïde associée aux programmes d'iodation a suscité certaines préoccupations. Il faut se rendre compte que, bien que le cancer de la thyroïde soit légèrement moins fréquent dans les régions où l'iode est déficient, les cancers sont moins différenciés et plus agressifs. Il est toutefois important de superviser les programmes d'iodation afin que la population ne reçoive pas d'iode en excès, ce qui pourrait entraîner une augmentation inutile du cancer de la thyroïde. Certaines études préconisent l'administration des agents bloquant la thyroïde comme l'iodure de potassium chez les sujets exposés à des doses élevées d'iode.

La prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde a considérablement évolué depuis quelques années grâce à l'analyse moléculaire du gène RET, marqueur génétique accessible en routine. Ainsi, la réalisation systématique de cette analyse devant tout cancer médullaire thyroïdien permet de faire le diagnostic d'une forme familiale, ce qui conduira au dépistage génétique qui peut aboutir en cas de résultat positif, à proposer aux membres de la famille porteurs de l'anomalie génétique, une chirurgie thyroïdienne prophylactique; en fonction de la mutation de RET, et un dépistage précoce des autres atteintes endocriniennes [95].

# CONCLUSION

La prise en charge des cancers différenciés de la thyroïde implique une pluridisciplinarité de compétences en chirurgie, en pathologie, en médecine nucléaire et en endocrinologie.

La stratification du risque de récurrence reste la pierre angulaire de cette prise en charge. Les recommandations thérapeutiques internationales sont en perpétuelle actualisation. Ces recommandations vont dans le sens d'une appréciation plus fine du risque individuel et de l'adaptation des stratégies thérapeutiques, dans le but de ne pas surtraiter des cancers de faible risque et d'excellent pronostic. Elles proposent une mise à jour de la classification pronostique selon les caractéristiques initiales, précisant le risque lié aux atteintes ganglionnaires, au degré d'invasion des cancers folliculaires et l'apport de l'analyse moléculaire. Les indications, les doses et les modalités de préparation du traitement par l'iode radioactif (IRA) ont également été réévaluées, dans le sens d'une désescalade thérapeutique pour les formes à faible risque de récurrence.

Pour les formes réfractaires, les thérapies ciblées constituent le traitement d'avenir notamment en matière de restauration de la sensibilité à l'iode.

L'uniformisation de la prise en charge de ces cancers à l'échelle des différents centres nationaux avec la création de registres de cancers thyroïdiens et la coopération entre les différents partenaires de cette prise en charge permettra éventuellement d'établir des recommandations thérapeutiques nationales adaptées à nos patients et nos ressources thérapeutiques.

# RESUME

## RESUME

**INTRODUCTION** : Les cancers différenciés de la thyroïde sont des tumeurs malignes qui se développent à partir des cellules épithéliales de la glande thyroïdienne. Ils sont rares et représentent 1% de tous les cancers. Pourtant, ces dernières décennies ont vu leur incidence augmentée régulièrement dans le monde. Au Maroc, l'incidence annuelle du carcinome différencié de la thyroïde est estimée actuellement à 0,6 pour 100 000 alors qu'elle n'était que de 0,3 pour 100000 il y a 20 ans. Ce cancer se présente le plus souvent sous la forme de nodule. Leur prévalence est très élevée mais seulement 5 % des nodules sont des cancers. Un des objectifs primordiaux est donc de sélectionner les nodules sains des nodules cancéreux par des facteurs prédictifs de malignité clinique et paraclinique.

**Objectif** : A travers ce travail, nous avons exposé et comparé à la littérature les différents aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et histopathologiques de ces cancers, ainsi que les modalités de traitement et de surveillance.

**Patients et méthodes** : Notre travail a consisté en une étude rétrospective de 52 cas de patients atteints de cancer différencié de la thyroïde, hospitalisés au sein du service d'ORL du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant la période s'étalant de janvier 2015 à Octobre 2018.

**Résultats** : L'âge médian était de 48 ans et la prédominance féminine était claire avec un sexe ratio de 2,5. Les nodules thyroïdiens étaient la principale circonstance de découverte (81% des cas) et 23% des patients ont présenté des signes de compression. Les nodules étaient d'échostructure solide dans 19% des cas et hypoéchogènes dans 25% des cas. Les calcifications ont été notées chez 36% des patients et les adénopathies cervicales dans 13% des cas.

L'examen histologique définitif a révélé 94% de carcinome papillaire, 2% de carcinome vésiculaire et 4% de carcinome médullaire. Il y a eu 7 cas de métastases à distance, soit 13%.

Sur le plan thérapeutique, nous avons réalisé 36 thyroïdectomies totales, 8 isthmolobectomies et 6 qui ont été totalisées après examen histologique définitif. On y a associé un curage récurrentiel dans 5 cas et jugulo-carotidien dans 5 cas aussi. La totalisation isotopique a intéressé 80% des patients, indiquée lorsque des résidus thyroïdiens ou un envahissement ganglionnaire ou à distance ont été retrouvés.

Une hormonothérapie à des doses supraphysiologiques et frénatrice a été prescrite à l'ensemble de nos patients. La surveillance des patients était satisfaisante et seulement 1 cas de récurrence ganglionnaire a été détecté d'où la réalisation d'un curage ganglionnaire jugulo-carotidien bilatéral. Aucun décès par cancer différencié de la thyroïde n'a été observé dans notre série.

**Conclusion** : Les cancers de la thyroïde sont réputés rares, et ordinairement de bon pronostic. La majeure partie des malades développent des formes histologiques bien différenciées d'évolution lente et peuvent bénéficier de traitements curatifs. Leur prise en charge implique une pluridisciplinarité de compétences.

## SUMMARY

**Introduction** : Differentiated thyroid carcinoma (DTC) are malignant tumors that derive from the thyroid epithelial cells. They are rare and represent approximately 1% of all cancers. However, these last decades, their incidence has risen regularly around the world. In Morocco, the annual incidence of differentiated thyroid carcinoma is estimated at 0,6/100000, compared to 0,3/100000 2 years ago. A thyroid nodule is the most common symptom of patients with DTC. Their prevalence is very high, but most of them are benign and only 5% are cancers. Thus, it is important to distinguish benign nodules from the cancerous ones based on clinical and paraclinical predictive factors of malignancy.

**Objective** : The aim of this study is to describe the different aspects of differentiated thyroid carcinomas : clinical, paraclinical, histopathological, and treatment procedures ; and also comparing our findings with data from literature.

**Methods**: Our work is a retrospective study of 52 patients cases suffering from a differentiated thyroid cancer and hospitalized in otorhinolaryngology department of HASSAN II University Hospital in Fez during the period between January 2015 and October 2018.

**Results**: The median age was 48 and the female predominance was clear, with a gender ratio of 2,5. A thyroid nodule was the main symptom presented by our patients (81% of cases) and 23% of the patients presented signs of compression. Following the realisation of an ultrasound, the nodules were of solid echotexture in 19% of the cases and hypoechoic in 25% of the cases. Calcifications were noticed in 36% of the patients and cervical lymphadenopathies in 13% of the cases.

The definitive histological examination shows 94% of papillary carcinomas, 2% of follicular carcinomas and 4% of medullary carcinomas. There were 7 cases of distant metastasis which represents 13% of our subjects.

Regarding the treatment, we realized 36 total thyroidectomies, 8 subtotal thyroidectomies and 6 completion thyroidectomies after definitive histological examination. We associated a recurrential lymph node dissection in 5 cases and jugulo-carotidian lymph node dissection in 5 cases. A treatment with radioiodine was done on 80% patients and was indicated when tumor remnants or metastasis were found.

Hormonotherapy at supraphysiological and frenator doses was prescribed to all patients. The patient follow-up was satisfying and only 1 case of cancer recurrence was found and treated by a bilateral jugulo-carotidian lymphadenectomy. We found no cases of disease of DTC in this serie.

**Conclusion:** Differentiated thyroid carcinomas are considered rare, and usually of good prognosis. Most of the patients develop well-differentiated histological forms of slow evolution and can benefit from curative treatments. Their therapeutic procedures implies a multidisciplinary competence.

## المخلص

**المقدمة:** السرطان المتباين للغدة الدرقية هو ورم خبيث يتشكل انطلاقا من الخلايا الظهارية للغدة الدرقية. انه سرطان نادر و يمثل فقط 1 في المئة من مجموع السرطانات الا ان تفرده على الصعيد العالمي ارتفع بصفة مطردة في العقود الأخيرة. اما في المغرب فتقدر نسبة سرطان الغدة الدرقية بنحو 0.6 من كل 100.000 نسمة مقابل 0.3 قبل عشرين عاما. و يظهر هذا السرطان في اغلب الأحيان في شكل عقيدات. و بالرغم من انتشارها العالي فان نسبة السرطانات من بين هذه العقيدات لا تتعدى 5 في المئة و يبقى ادن الهدف الرئيسي هو التمييز ما بين الاشكال السليمة و الاشكال الخبيثة و ذلك باستعمال الطرق التوقعية للخبائة السريرية منها و شبه السريرية.

**الأهداف:** من خلال هذه الدراسة قمنا بعرض مختلف الجوانب الوبائية و السريرية و شبه السريرية و التشريحية الطبية الدقيقة لهذه الحالات السرطانية مع مقارنتها بالمراجع كما اننا تطرقنا لطرق العلاج و المراقبة.

**المرضى و الوسائل:** يتمحور بحثنا هذا حول دراسة عينة مكونة من 52 حالة مرضية مصابة بالسرطان المتباين للغدة الدرقية داخل مصلحة جراحة الاذن و الانف و الحنجرة بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس في فترة زمنية تمتد من سنة 2015 الى سنة 2018.

**النتائج:** يبلغ معدل العمر لهذه العينة 48 سنة مع اقلية واضحة للإناث بنسبة 2.5 لكل ذكر واحد. و كان اكتشاف هذا النوع من السرطان في اغلب الأحيان بسبب ظهور عقيدات درقية (في 81 في المئة من الحالات) بينما 23 في المئة من المرضى كانوا يشكون من علامات الانضغاط. و اظهر الفحص بالصدى ان هذه العقيدات منها 19 في المئة ذات بنية صلبة و 25 في المئة ذات نقص في الصدى كما اظهر وجود تكلسات عند 36 في المئة و 13 في المئة لاعتلال العقد للمفاوية للعنق. و اظهر الفحص التشريحي الدقيق في النهاية 94 في المئة من الحالات في شكل سرطان غدي حلمي و 2 في المئة في شكل سرطان غدي حلمي حويصلي و 4 في المئة من سرطان النقي الدرقي. و لم تتطور الى سرطان ثانوي سوى ثلاث حالات. و في ما يخص الجانب العلاجي فلقد تمت 36 عملية بتر شمولي للغدة الدرقية و 8 حالات بتر جزئية و 6 عمليات جزئية قبل استئصالها كليا عقب الاطلاع على نتيجة التحليل النسجي النهائي.

و اقترنت هذه العمليات بكحت المنتن الورائي في 5 حالات و بكحت الحلي و الواجي في 5 حالات كذلك. و همت المعالجة التكميلية بالنظير المشع 80 في المئة و تجري هذه المعالجة في حالة بقايا غددية و كذلك في حالة تكاثر العقيدات اللمفية او في حالة انتقال ثانوي للسرطان.

و قد تم وصف علاجات لجميع المرضى في شكل مداواة هرمونية استبدالية للحد من نسبة الهرمون المنشط للغدة الدرقية. و كانت مراقبة المرضى حسنة حيث لم تسجل الا حالة واحدة من إعادة ظهور غدد لمقية تمت معالجتها بكحت المنتن الوراثي. و لم تسجل أي حالة وفاة بسبب هذا الداء من بين العينة المكونة لدراستنا.

**الخاتمة:** سرطانات الغدة الدرقية هي سرطانات نادرة و ذات توقع جيد و غالبية المرضى يعانون من شكل السرطان المتباين للغدة الدرقية ذو التطور البطيء و يمكنهم الاستفادة من علاج شافي. الرعاية الطبية لهاته السرطانات تحتاج الى تعاون مجموعة من الكفاءات الطبية.

# BIBLIOGRAPHIE

**1. SCHLUMBERGER.M**

Papillary and follicular thyroid carcinoma ; Annales d'endocrinologie 2007 ; 68 :120-12.

**2. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA.**

Tumors of the thyroid gland. Third series ed. Washington : Armed forces institute of pathology, 1992.

**3. Peix JL, Lifante JC.**

Cancer thyroïdien. In : Morère JF, Mornex F, Soulières D, editors. Thérapeutique du cancer. 2ème éd. Paris: Springer, 2011:655-69.

**4. Do Cao C, Wémeau JL.**

Cancer de la thyroïde. EMC- AKOS (Traité de Médecine).2008 ; [3-0500].

**5. Leenhardt L, Grosclaude P.**

Epidemiology of thyroid carcinoma over the world. Annales d'endocrinologie. 2011;72(2):136-48.

**6. Chevallier. J.M**

Anatomie ORL. 2003. Vol.3.

**7. FRANK. H, NETTER, MD.**

Atlas d'anatomie, 5e édition, 2011

**8. Reed AF.**

The relations of the inferior laryngeal nerve to the inferior thyroid, 1943.

**9. Tramalloni Jean, Monpeyssen Hervé .**

Thyroïde normale et variantes Echographie de la thyroïde (2e édition) 2013 : 1-26.

**10. Harish K.**

Neck Dissection : radical to conservatrice. World J surg Oncol 2005 :3.

**11. Chapuis Y.**

Anatomie du corps thyroïde. Encycl Med Chir Endoc, 1997 ;10,002-A-10: 6

**12. Guerrier B, Zanaret M, Leclech G, Santini J.**

Chirurgie de la thyroïde et de la parathyroïde. Edition 2006 : 41.

**13. Ryndak.A–Swiercz.**

Ontogénèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. 2010.

**14. Structure et physiologie thyroïdienne. 2011 Elsevier Masson SAS 10–002–B10.****15. Perlemuter,J–Thomas.**

Endocrinologie: connaissance et pratique; 2003 (4<sup>ème</sup> édition), 122–212.

**16. Leclère L , Orgiazzi J , Rousset B , Schlienger J.L , Wémeau J.L .**

Histologie de la thyroïde.Elsevier. 2001 : 617

**17. Ben Raïs Aouad.N , Ghfir.I, Missoum.F, Rahali,J, Guerrouj.H, Ksyar.R.**

Aspects épidémiologiques du cancer différencié de la thyroïde (médullaire exclu) au Maroc. Médecine Nucléaire 2008 ; 32 : 580–584.

**18. Parkin DM, Whelan, SL, Ferlay J, Raymond L, Young J**

Incidence in five continents (volume VII). Lyon: IARC Scientific publication: International agency for research on cancer; 1997.

**19. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al.**

International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. Cancer Causes Control 2009;20:525–31.

**20. Christine D.C , Wémeau JL.**

Aspects diagnostiques et thérapeutiques actuels des cancers thyroïdiens, Presse Med. 2009; 38: 210–219.

**21. Leenhardt.L, Ménégaux.F, Franc.B, Hoang.C, Salem.S, M.–O. Bernier et al.**

Cancers de la thyroïde ; 10.1016/j. Emc endocrinologie. 2005.10–008–A– 50.

**22. Triponez.F, S ; Simon, Robert.J , Anderegggen.E, Ussel.M, Bouchardy.C.**

Cancer de la thyroïde : expérience genevoise. Annales de chirurgie 2001 ;126 (10) : 969–976.

**23. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al.**

International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes Control* 2009;20:525–31.

**24. Sidibe EH, Kasse AA, Woto-Gaye G, Toure Sow H, Ka-Cisse M.**

Thyroid cancer in Africa. *Med Nucl* 2001;25:17–23.

**25. Davies L, Welch HG.**

Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *Jama* 2006;295(18):2164–7.

**26. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR.**

A National Cancer Data Base report on 53 856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985–1995. *Cancer* 1998;83:2638–48.

**27. Schlumberger M.**

Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297–306.

**28. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR.**

Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15 698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973–1991. *Cancer* 1997;79:564–73.

**29. Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L.**

Guidelines for a national epidemiological surveillance system of thyroid cancer in France. Paris: Public Health Agency; 2003 :1–211.

**30. Duffy BJ, Fitzgerald PJ.**

Cancer of the thyroid in children: a report of twenty-eight cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1950;10:1296–308.

**31. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouch V, et al.**

Risk of thyroid cancer after exposure to I131 in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:724–32.

**32. Leenhardt.L a, Grosclaude.P.**

Épidémiologie et facteurs de risque des cancers thyroïdiens. Médecine Nucléaire 2012 ; 36 : 3-12.

**33. D'Avanzo B, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Talamini R.**

History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995;4:193-9.

**34. Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ, et al.**

A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. Cancer Causes Control 1999; 10:583-95.

**35. MEKOUAR.F.**

Cancers différenciés de la thyroïde à propos de 12 cas. Thèse de médecine, faculté de médecine de Rabat, 2002 (359. )

**36. SCHLUMBERGER MJ., PACIS F.**

Thyroid tumors. Editions Nucleon; 2003.

**37. Parkin D, Whelan S, Ferlay J, Raymond L, Young J.**

Cancer incidence in five continents, VII. 1997 (143).

**38. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, Hsing AW, Linet MS, Park Y, et al.**

Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20:464-72.

**39. Leux C, Guenel P.**

Risk factors of thyroid tumors: role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants. Rev Epidemiol Sante Publique 2010;58:359-67.

**40. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al.**

Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1568-73.

- 41. Catelinois O, Laurier D, Verger P, Rogel A, Colonna M, Ignasiak M et al.**  
Uncertainty and sensitivity analysis in assessment of the thyroid cancer risk related to Chernobyl fallout in Eastern France. *Risk Anal* 2005;25:243–52.
- 42. Valeix P, Zarebska M, Bensimon M, Cousty C, Bertrais S, Galan P et al.**  
Ultrasonic assessment of thyroid nodules, and iodine status of French adults participating in the SU.VI.MAX study. *Ann Endocrinol* 2001;62:499–506.
- 43. Cohen R, Quidville V, Bihan H.**  
Medullary thyroid carcinoma and hormones. *Ann Med Inter* 2003; 154 (2): 109–116.
- 44. Guliana JM, Franc B et Duron F.**  
Cancer médullaire de la thyroïde. *Encycl Méd Chir ,Endocrinologie–Nutrition*, 10–008–B–10, 2001, 15 p.
- 45. ANDEM.**  
La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. Recommandations pour la pratique clinique. Éditions Norbet Attali; 1997 : 256.
- 46. Mazzaferri EL.**  
Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553–9.
- 47. Gilles Russ, Steen J.**  
European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults : The EU–TIRADS. *Eur Thyroid J* August 8, 2017.
- 48. Do Cao. C**  
Cancers de la thyroïde. *Les maladies de la thyroïde 2010*, chapitre 9 : 71–84.
- 49. Niccoli–Sire.P, Conte–Devolx.B**  
*Annales d’Endocrinologie* 2007 ; 86 : 325–331.

**50. Magro G, Grasso S.**

Sustentacular cells in sporadic paraganglioma-like medullary thyroid carcinoma: report of a case with diagnostic and histogenetic considerations. *Pathol Res Pract* 2000;196:55–9

**51. Hedinger CH, Williams ED, Sobin LH.**

Histological typing of thyroid tumours. Berlin: Springer-Verlag, 1988

**52. Franc B, Rosenberg-Bourgin M, Caillou B, Dutrieux-Berger N, Floquet J, HouckeLecomte M, et al.**

Medullary thyroid carcinoma: search for histological predictors of survival (109 proband cases analysis). *Hum Pathol* 1998;29:1078–84.

**53. DeLellis RA, Wolfe HJ.**

Calcitonin immunohistochemistry. In : De Lellis RA ed. Diagnostic immunohistochemistry. New York : Masson, 1981 : 61–74.

**54. GULIANA JM, FRANC B ET DURON F.**

Cancer médullaire de la thyroïde. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS), Endocrinologie-Nutrition*, 10- 008-B-10, 2001.

**55. LEENHARDT.L ET AL.**

Cancers de la thyroïde ;10.1016/j.emcend.2005. 10-008-A-50.

**56. Duntas, L., & Grab-Duntas, B. M. (2006).**

Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. *Hell J Nucl Med*, 9(3), 156–62.

**57. Kottler M.-L. Vantighem M.-C. et al,**

Conférence de consensus: prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire *Annales d'endocrinologie, Annals of Endocrinology* 2007 – 68 (2) : 53 –94.

**58. Sciuto R, Romano L, Rea S, Marandino F, Sperduti I, Maini CL.**

Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Ann Oncol* 2009;20:1728–35.

**59. Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L.**

The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid* 2013;23:885–91.

**60. Conférence de consensus : prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire. *Ann Endocrinol.* 2007 ; 68 (Suppl. 2) : S53–S94.****61. Bryan R. Haugen, Erik K. Alexander, Keith C. Bible et al.**

2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID.* 2016–26(1).

**62. HAS/Service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades  
Mai 2010.****63. Hay ID, Bergstralh EJ, Grant CS, McIver B, Thompson GB, Van Heerden JA, et al.**

Impact of primary surgery on outcome in 300 patients with pathologic tumor–node–metastasis stage III papillary thyroid carcinoma treated at one institution from 1940 through 1989. *Surgery* 1999;126:1173–82.

**64. Mazzaferri EL, Kloos RT.**

Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447–63.

**65. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, Van Heerden JA, Goellner JR.**

Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low–risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998;124:958–66.

**66. Leenhardt L, Ménégau F, Franc B, Hoang C.**

Cancers de la thyroïde. *EMC–Endocrinologie* 2 (2005) 1–38.

**67. Bhattacharyya N, Fried MP.**

Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128: 389–392.

**68. Lo CY, Kwok KF, Yuen PW.**

A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy. Arch Surg 2000; 135: 204–207.

**69. Buffet C.**

Meet the Professor: radioiodine therapy in thyroid cancer: when and how much to use? ICE/ENDO 2014, Chicago.

**70. Leboulleux S, Déandreis D, Lumbroso J, Baudin E, Schlumberger M.**

Thyroid cancer and administration of radioactive iodine. Médecine Nucléaire 2014;38:172–8.

**71. Cheng W, Ma C, Fu H, Li J, Chen S, Wu S, Wang H.**

Low or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:1353–60.

**72. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, Bardet S, et al.**

Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med 2012;366:1663–73.

**73. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al.**

Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Engl J Med 2012;366:1674–85.

**74. American Thyroid Association (ATA) 2014 Guidelines on Thyroid nodules and Differentiated Thyroid Cancer– Highlights, Consensus, and Controversies, ICE/ENDO 2014 Preconference Events, Chicago**

**75. Abeillon–du Payrat.J, Caronc.P, Borson–Chazota.F.**

Actualités dans la prise en charge des cancers thyroïdiens de souche vésiculaire.  
Annales d'Endocrinologie 75 (2014) S2–S1.

**76. Faquin, W.C.,**

Diagnosis and reporting of follicular–patterned thyroid lesions by fine needle aspiration. Head Neck Pathol, 2009. 3(1): 82–5.

**77. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Wiersinga W.**

Post–surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. Europ J Endocrinol 2005;153 (5): 651–9.

**78. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al.**

Second primary malignancies in thyroid cancer patients. Br J Cancer 2003;89:1638–44.

**79. Shaha AR.**

Advances in the management of thyroid cancer. International Journal of Surgery 2005; 3, 213–220.

**80. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Wiersinga W.**

European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Europ J Endocrinol 2006; 154(6): 787–803.

**81. Besic N, Auersperg M, Us–Krasovec M, Golouh R, Frkovic– Grazio S, Vodnik A.**

Effect of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma. Eur J Surg Oncol 2001;27:260–4.

**82. Lkhoyaali.S, Benhmida.S, Ait Elhaj.M, Layachi.M, Bensouda.Y, Errihani.H.**

Les thérapies ciblées dans le cancer de la thyroïde : vers un traitement personnalisé ? Pathologie Biologie. 2015 ;63(1) : 1–6.

**83. Wemeau J.-L.**

Surveillance des cancers papillaires et vésiculaires. Ann. Endocrinol., 2005 ; 66, 1 : 84-87

**84. Mittendorf E.A et al.**

Followup of Patients with Papillary Thyroid Cancer: In Search of the Optimal Algorithm. J Am Coll Surg. 2007; 205: 2

**85. Greenblatt.D.Y, Chen.H.**

Palliation of advanced thyroid malignancies. Surgical Oncology 2007; 16: 237-247

**86. PIERRE BOURGEOIS.**

Pour une approche plus physiopathologique des cancers thyroïdiens et de leurs traitements par iode-131. Journal du réseau cancer de l'université libre de BRUXELLES (5) - 2006.

**87. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al.**

American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167-214.

**88. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G;**

ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012 : 23

**89. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al.**

Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2892-9.

**90. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, Pacini F.**

Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:356-8.

**91. SFE Nancy 2018 / Annales d'Endocrinologie (2018) ;79 :196-203.**

**92. Rago, T., et al.**

Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab, 2007 : 2917-22.

**93. El jay A.**

Les cancers différenciés de la thyroïde (à propos de 35 cas). Thèse de médecine, faculté de médecine de Rabat (2009), (115): 20

**94. Larwanou M.M, S. Houda, El Ouahabi H, Alaoui N.I.**

Cancer différencié de la thyroïde métastatique, Service de médecine nucléaire, CHU Hassan II, Fès, Maroc, 2019

**95. Nagataki S, Nyström E.**

Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. Thyroid. 2002(10):889-96.



المملكة المغربية Royaume du Maroc

كلية الطب والصيدلة  
+024001+ | +015115+ 8 +00000+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 20/034

سنة 2020

# السرطان المتباين للغدة الدرقية : الجوانب الوبائية، السريرية، شبه السريرية، النسيجية والعلاجية (بصدد 52 حالة)

## الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/01/29

من طرف

السيد الهاشمي ياسر

المزاداد في 1994/02/04 بتاونات

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات الأساسية

الغدة الدرقية - عقيدة درقية - سرطان متباين - استئصال الغدة الدرقية

### اللجنة

- الرئيس ..... السيد محمد نور الدين الأمين العلمي .....  
أستاذ في علم أمراض الأذن والأنف والحنجرة
- المشرف ..... السيد نجيب بن منصور .....  
أستاذ مبرز في علم أمراض الأذن والأنف والحنجرة
- الأعضاء { ..... السيدة اسماعيلي علوي نادية .....  
أستاذة مبرزة في الطب النووي
- ..... السيد محمد ريдал .....  
أستاذ مبرز في علم أمراض الأذن والأنف والحنجرة
- ..... السيدة حنان الوهابي .....  
أستاذة مبرزة في علم الغدد الصم والأمراض الناشئة عن التحولات الغدائية